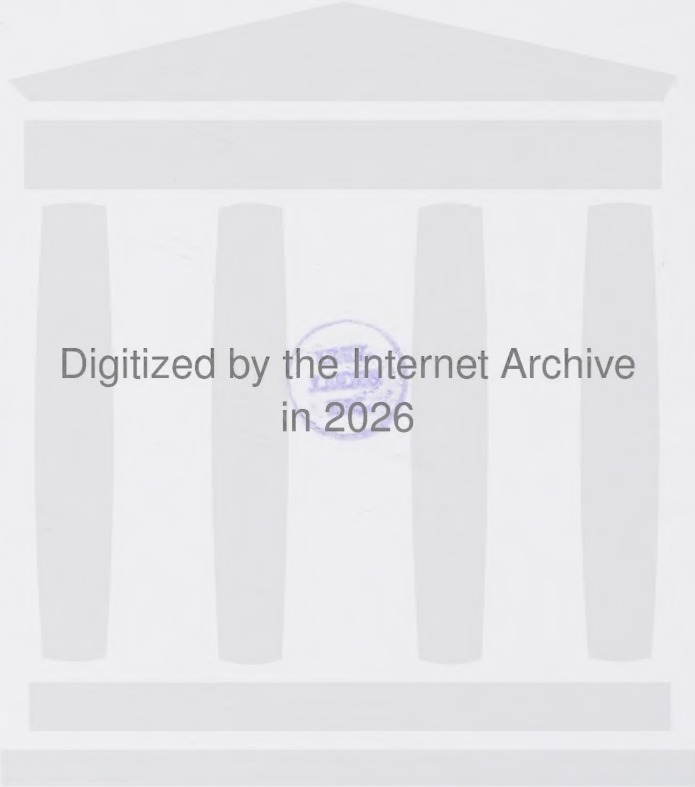


EFFEKTE DER POSTOPERATIVEN
RADIOTHERAPIE PARA- UND SUPRASELLÄRER
HYPOPHYSENADENOME

von
MICHAEL BUCHFELDER
aus
FRIDOLFING

*Diss. Erlangen
1984*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546206_0093

Aus der Neurochirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. R. Fahlbusch

EFFEKTE DER POSTOPERATIVEN RADIOTHERAPIE PARA- UND SUPRASELLÄRER HYPOPHYSENADENOME

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

MICHAEL BUCHFELDER

aus

FRIDOLFING

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf

Referent: Prof. Dr. R. Fahlbusch

Tag der mündlichen Prüfung: 14.05.1984

Im Text verwendete Abkürzungen

ACTH	=	Adrenocorticotrophes Hormon
BC	=	Bromocriptin
BZ	=	Blutzucker
CT	=	Computertomogramm
FSH	=	Follikel-stimulierendes Hormon
Gy	=	Gray
hGH	=	Wachstumshormon
HHL	=	Hypophysenhinterlappen
HVL	=	Hypophysenvorderlappen
IE	=	Internationale Einheit
IHT	=	Insulin-Hypoglycämie-Test
LH	=	Luteinisierungshormon
MV	=	Megaelektronenvolt
OGTT	=	Oraler Glucosetoleranztest
OP	=	Operation
PRL	=	Prolaktin
Rad	=	Radiotherapie
RIA	=	Radioimmunoassay
RT	=	Radiotherapie
T ₃	=	Trijodthyronin
T ₄	=	Thyroxin
TRH	=	TSH-Releasing-Hormon
TSH	=	Thyroidea-stimulierendes Hormon

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
2. <u>PATIENTEN UND METHODIK DER UNTERSUCHUNG</u>	3
2.1. Patienten	3
2.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung	3
2.2. Behandlung der Patienten	4
2.2.1. Technik der Hypophysenbestrahlung	4
2.2.2. Operative Behandlung	5
2.2.3. Medikamentöse Behandlung	5
2.3. Klinische Befunde und deren Auswertung	5
2.3.1. Endokrinologische Befunde	5
2.3.2. Computertomographische Untersuchung	8
2.3.3. Ophthalmologische Untersuchung	
3. <u>ERGEBNISSE</u>	10
3.1. Krankengut	10
3.1.1. Auswahl	10
3.1.2. Einteilung der Tumoren	10
3.1.3. Alter der Patienten	11
3.2. Klinische Befunde vor der Radiotherapie	12
3.2.1. Tumortopik vor der Radiotherapie	12
3.3. Strahlennebenwirkungen	15
3.3.1. Weichteilreaktionen	15
3.3.2. Cerebrale Anfälle	16
3.3.3. Hirnödeme	16
3.3.4. Ischämische Attacken	17
3.4. Wirkungen der Radiotherapie auf die Hypophysenfunktion	19
3.5. Ophthalmologische Befunde	22
3.5.1. Gesichtsfelddefekte vor der Radiotherapie	22
3.5.2. Gesichtsfeld- und Visusdefekte nach der Radiotherapie	23

3.5.3.	Vergleich der ophthal. Befunde vor u. nach der Radiother. bei primär bestr. Patienten	23
3.5.4.	Vergleich der ophthal. Befunde vor u. nach der Radiother. bei voroperierten Patienten	24
3.5.5.	Korrelation zwischen ophthalmologischen und computertomographischen Befunden	27
3.6.	Behandlungsergebnisse bei hormoninaktiven Tumoren	29
3.6.1.	Computertomogramme bei hormoninakt. Tumoren	30
3.7.	Behandlungsergebnisse bei Prolaktinomen	32
3.7.1.	Computertomogramme bei Prolaktinomen	33
3.7.2.	Prolaktinspiegel nach der Bestrahlung von Prolaktinomen	35
3.7.3.	Behandlungsergebnisse bei Begleithyperprolaktinämie	38
3.8.	Behandlungsergebnisse bei Akromegalie	39
3.8.1.	Computertomogramme bei Akromegalie	40
3.8.2.	GH nach der Bestrahlung bei Akromegalie	41
3.9.	Behandlungsergebnisse bei Nelson-Tumoren	43
3.9.1.	Computertomogramme bei Nelson-Tumoren	43
3.9.2.	ACTH nach der Bestrahlung bei Nelson-Tumoren	44
3.10.	Behandlungsergebnisse bei einem TSH-produzierenden Tumor	45
4.	<u>DISKUSSION</u>	47
4.1.	Spätkomplikationen	48
4.2.	Verschlechterung des Sehvermögens	51
4.3.	Einfluß der Radiotherapie auf die Hypophysenfunktion	53
4.4.	Rolle der Radiotherapie bei der Behandlung der großen raumfordernden Adenome	56
4.5.	Einfluß der RT auf die Hyperprolaktinämie	60
4.6.	Wirkungen der RT bei Akromegalie	63
4.7.	Wirkungen der RT beim Nelson-Syndrom	67
5.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	69
6.	<u>ABBILDUNGEN UND TABELLEN</u>	71
7.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	100

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

In der Therapie von Hypophysenadenomen stellten Operation und Radiotherapie schon von jeher teils konkurrierende, teils sich ergänzende Verfahren dar. Erstmals berichteten die französischen Radiologen Gramegna (1907) und Beclère (1909), etwa in der Ära der ersten transssphenoidalen Operationen, über unabhängig voneinander durchgeführte (Primär-) Bestrahlungen zweier akromegaler Patientinnen.

Nach dem Aufschwung der Hypophysenchirurgie durch das Wirken Harvey Cushings, der sich insbesondere für eine Standardisierung der operativen Technik und eine Verbesserung des transssphenoidalen Zugangswegs einsetzte, gewann die postoperative Radiotherapie allgemeine Anerkennung. Zu dieser Zeit waren operative Eingriffe im Sellabereich sehr risikoreich und noch wenig effektiv. Hendersons Arbeit (1939) über die von 1913 bis 1938 von Cushing selbst operierten Patienten belegte den damaligen Wert der routinemäßigen postoperativen Nachbestrahlung zur Reduktion der Rezidivquote, obwohl sehr niedrige Strahlendosen angewendet worden waren, die 500 rad (5 Gray) nur in seltenen Fällen überschritten. Mit den Fortschritten der Radiophysik kam die Einführung der Megavolttherapie in den frühen Vierzigerjahren. Damit konnte die auf das Hypophysenadenom applizierte Strahlendosis auf 4000-6000 rad (40-60 Gray) gesteigert werden.

Durch die Einführung der mikrochirurgischen Technik, Guiot (1959, 1978) und Hardy (1965) haben hier ihre Verdienste, wurden die operativen Verfahren gleichzeitig risikoärmer und effektiver. Mit der Entwicklung neuer endokrinologischer Methoden, u.a. der Möglichkeit, Hypophysenhormone mit Hilfe des Radioimmunoassays direkt zu messen, wurde es möglich, die Effektivität verschiedener Therapieverfahren objektiver zu messen und zu vergleichen. Ergänzt wurde diese, funktionelle endokrinologische Diagnostik durch das Verfügbarwerden einer morphologischen Bestimmung der Tumorausdehnung im Computertomogramm (Hounsfield 1975, Fahlbusch 1976).



Neue radiotherapeutische Verfahren wurden, z.T. mit einer neuen Indikation, verfügbar. Der Einsatz von Linearbeschleunigern, Elektronenstrahlen, Cyclotronen und Synchrocyclotronen, die Protonen und Deuteronen im 300 MV-Bereich und Teilchen im 900 MV-Bereich erzeugten, erreichte nach der experimentellen Erprobung die klinische Praxis. Die Radiotherapie mit Co 60 oder Elektronenstrahlen im 18 bis 20 MV-Bereich, im folgenden als konventionelle Radiotherapie bezeichnet, wurde als sekundäre, postoperative Therapiemaßnahme bei operativ auch mit modernen mikrochirurgischen Methoden nicht vollständig entfernbaren Tumorstellen weiterhin angewandt. In der uns vorliegenden Literatur fanden wir keine umfassende Darstellung, in der die Wirkungen dieses Verfahrens mit modernen Methoden untersucht worden wären.

Intraselläre Hypophysenadenome können heute in der Regel mikrochirurgisch total entfernt werden. Um den Wert der Bestrahlungsbehandlung als postoperative sekundäre Maßnahme oder gar als Primärbehandlung von Hypophysenadenomen besser abschätzen zu können, soll diese Arbeit deshalb die Effekte der postoperativen Radiotherapie supra- und parasellärer Hypophysenadenome darstellen.

2. PATIENTEN UND METHODIK DER UNTERSUCHUNG

2.1. Patienten

Diese Untersuchung bezieht sich auf 75 Patienten mit para- und suprasellären Hypophysentumoren, die seit der Einführung der Computertomographie an der Neurochirurgischen Klinik der Universität München im Jahre 1975 in der Radiologischen Klinik der Universität München, in der Regel postoperativ, bestrahlt worden sind.

Es handelt sich im einzelnen um
34 Patienten mit hormoninaktiven Tumoren
23 Patienten mit Prolaktinomen
12 Patienten mit Akromegalie
5 Patienten mit Nelson-Tumoren und
1 Patienten mit einem TSH-produzierenden Tumor.

2.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Zum Zeitpunkt der Radiotherapie lag der Medianwert des Alters der Patienten bei 46 Jahren. Ein Patient war unter 20 Jahre alt, vier Patienten waren über 70 Jahre alt. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Radiotherapie unterscheidet sich nur unwesentlich vom Alter zum Zeitpunkt der letzten vorausgegangenen Operation (Abb. 1). Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug 0.87.

2.2. Behandlung der Patienten

Diagnostik und Behandlung der Patienten erfolgten in der Medizinischen Klinik Innenstadt, in der Radiologischen Klinik und der Neurochirurgischen Klinik der Universität München.

2.2.1. Technik der Hypophysenbestrahlung

Zur Hypophysenbestrahlung wurde eine Megavolttechnik mit Co 60 oder ultraharten Röntgenstrahlen von 18 oder 19 MV angewendet. Über zwei laterale Strahlenfelder wurde der Hypophysentumor nach Zeichnungen über die Tumortopik, die vom Operateur postoperativ angefertigt wurden, bestrahlt. Die Hautfeldgröße schwankte von 3 x 4 cm bis 7,2 x 7,2 cm und war am häufigsten 4,6 x 6,2 cm. Bei einem postoperativen Resttumor wurde die präoperative Ausdehnung in den Bestrahlungsplan mit einbezogen. In der Regel wurden 50 Gray Gesamtdosis in Einzeldosen zu zwei Gray bei fünf Bestrahlungen pro Woche über fünf Wochen appliziert. Kein Patient erhielt über 50 Gray Gesamtdosis. Zwei Patienten waren bereits vorbestrahlt und erhielten deshalb geringere Gesamtdosen. Zwei Patienten brachen die Bestrahlung gegen ärztlichen Rat ab. Fünf weitere Patienten erhielten aus anderen Gründen Gesamtdosen unter 50 Gray, 68 Patienten erhielten eine Herddosis von 50 Gray. Abdeckungen wurden nicht angelegt. Der Strahlenquelle-Haut-Abstand betrug 80 bis 100 cm.

2.2.2. Operative Behandlung

Acht Patienten erhielten keine operative Therapie vor der Bestrahlung ihres Hypophysenadenoms, 67 Patienten wurden zuvor, stets unter Anwendung der mikrochirurgischen Technik, operiert. 34 Patienten wurden vor der Radiotherapie einmal operiert (21 transsphenoidal und 13 transcraniell). Bei 33 Patienten wurden zwei oder mehr operative Eingriffe vor der Bestrahlung vorgenommen. Die Operationszugänge bei Rezidivfällen vor der Radiotherapie waren bei

2 erforderlichen Operationen:

2 mal transssphenoidal (7 Patienten)

2 mal transcraniell (8 Patienten)

1 mal transssphenoidal und 1 mal transcraniell (13 Patienten)

und bei drei erforderlichen Operationen:

1 mal transssphenoidal und 2 mal transcraniell (5 Patienten).

Fünf Patienten mußten nach erfolgter Bestrahlung erneut operiert werden. Dabei wurde viermal eine Kraniotomie und einmal eine transssphenoidale Operation vorgenommen.

2.2.3. Medikamentöse Behandlung

In Ergänzung zur radiotherapeutischen und neurochirurgischen Behandlung wurde bei 33 Patienten mit erhöhten Wachstumshormon- oder Prolaktinspiegeln eine zusätzliche Therapie mit dem Dopaminagonisten Bromocriptin durchgeführt, der die Sekretionsleistung der lactotrophen Zelle hemmt. Bei Ausfällen verschiedener hypophysärer Achsen wurden die Erfolgshormone entsprechend den Grundsätzen der Inneren Medizin substituiert.

2.3. Klinische Befunde und deren Auswertung

Alle überlebenden Patienten wurden entweder im Rahmen der Hypophysensprechstunde unter prospektiven Gesichtspunkten in der neurochirurgischen Klinik, in der Regel ambulant, nachuntersucht.

Bei Anamnese und Befunderhebung wurde nach einem Fragebogenschema vorgegangen. Erfragt wurden Nebenwirkungen der Radiotherapie (Haarausfall, Entzündungen), Veränderungen klinisch-endokrinologischer Symptomatik (Kopfschmerzen, Weichteilschwellung, Hyperpigmentierung) sowie Art und Menge der Hormonsubstitution.

2.3.1. Endokrinologische Befunde und Funktionsteste

Endokrine Ausfälle wurden anamnestisch, vom klini-

schen Bild her, vorwiegend aber aufgrund von Labor-
daten basaler Hormonbestimmungen und den Ergebnissen
endokrinologischer Funktionsteste aus der Medizini-
schen Klinik Innenstadt der Universität München, beur-
teilt. Die einzelnen Tests wurden wie folgt durchgeführt
und beurteilt.

2.3.1.1. Prolaktin

Die Obergrenze des Normbereichs für den hPRL-Wert
liegt bei Frauen und Männern bei 500 $\mu\text{E/ml}$ (25 ng/ml).
Das Hormon wurde mit Hilfe des Radio-Immuno-Assays
bestimmt. Der hierbei verwendete hPRL-RIA beruht
auf einem homologen System mit einem Antikörper ge-
gen die sogenannte "Little"- Fraktion des Serum-
prolaktins (v. Werder 1977).

Als Stimulationstest für Prolaktin wurde in unserem
Krankengut der TRH-Test verwendet. (siehe 2.3.1.3.)

2.3.1.2. Gonadotropine

Bestimmt wurde hier meist LH, in einigen Fällen auch
FSH vor und nach Stimulation mit LRH.

Zum LRH-Test wurden dem jeweils nüchternen Patienten
25 μg LH-RH (bei Akromegalen in einigen Fällen auch
100 μg LH-RH) injiziert. Vor dieser Injektion und
30 Minuten danach erfolgte eine Blutabnahme.

Als pathologisch wurde ein LH-Anstieg beim 30-Minuten-
Wert von weniger als 2,5 $\mu\text{g/ml}$ bewertet.

Als Ergänzung zur Bestimmung der Gonadotropine wurde
bei einigen Patienten auch der basale Testosteron-
spiegel gemessen.

2.3.1.3. Periphere Schilddrüsenhormone und TRH-Test

Die peripheren Schilddrüsenhormone wurden mit Hilfe der
Thyroxin-Bindungsmethode (zuvor mit der PBI) und dem
 T_3 -in-vitro-Test ermittelt.

Als Normalwerte galten dabei :

für T_4 4,5 - 10 $\mu\text{g}/100\text{ml}$

für freies T_3 32-42 %

Der TRH- Test wurde nach Pickardt 1972 als Kurztest mit 200 µg TRH, die schnell intravenös injiziert wurden, durchgeführt. Vor der TRH- Injektion und 30 Minuten danach erfolgte je eine Blutentnahme. Als pathologisch wurde der Anstieg des TSH beurteilt, wenn er weniger als 2,6 µE/ml oder mehr als 17 µE/ml betrug.

Bei einigen Patienten wurde dabei zusätzlich Prolaktin bestimmt. Eine positive Stimulation von Prolaktin durch TRH lag dann vor, wenn der 30- Minuten- Wert von Prolaktin um mehr als 30% des 0- Minuten- Werts anstieg.

2.3.1.4. Cortisol

Die Stimulation der Cortisolsekretion erfolgte mit dem ACTH- Test. Gemessen wurde dabei der basale Cortisolwert (0'-Wert) und der stimulierte Wert 30 Minuten nach intravenöser Injektion von 25 E synthetischem ACTH. Als normal gewertet wurden ein Basalwert zwischen vier und neunzehn µg/100 ml und ein Stimulationswert zwischen 23 und 58 µg/100ml. Ein fehlender Cortisolanstieg wies auf eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz hin. In einigen Fällen wurde die Cortisolsekretion auch mit dem IHT provoziert (siehe 2.3.1.5.). Der Cortisolanstieg sollte dabei mehr als 5µg/100ml betragen.

2.3.1.5. Wachstumshormon

Eine Provokation der Wachstumshormonsekretion wurde entweder mit dem Insulin- Hypoglykämie- Test (IHT) oder mit dem TRH- Test vorgenommen. Beim IHT wurden 0,15 IE Insulin pro kg KG verabreicht, um den Blutzucker auf unter 50 mg/100ml oder auf mindestens 50% des Ausgangswertes zu senken. Dabei wurde von -15 Min. bis 90 Min. alle 15 Minuten venöses Blut abgenommen. Als Normalwerte galten ein Basalwert von weniger als 5ng/ml und eine Stimulierbarkeit auf mindestens 7 ng/ml im 30-Minuten-Wert des IHT. (v. Werder 1971).

Beim TRH-Test wurde eine fehlende Stimulierbarkeit von Wachstumshormon nach intravenöser Injektion von TRH nicht als pathologisch gewertet.

2.3.1.6. Hypophysenhinterlappenfunktion

Wenn kein Diabetes insipidus vorlag, wurde eine normale Funktion des HHL angenommen. Bei klinischem Verdacht wurde die 24-h-Urinmenge bestimmt und Serum- und Urinosmolarität miteinander verglichen.

2.3.2. Computertomographische Untersuchung

Von allen Patienten unserer Serie liegen Computertomographische Verlaufsuntersuchungen vor, die von einem EMI-Scanner mit einer Schichtbreite von 13 mm erzeugt wurden. Die Standardschichten lagen parallel zur Orbitomeatallinie. Im Normalfall bezog sich die Auswertung auf die basalen Schichten 1A und 2A, bei Bedarf wurden Zwischenschichten angefertigt. Mit Ausnahme von wenigen Patienten, bei denen der Verdacht auf eine Kontrastmittelallergie bestand, wurde immer jodhaltiges Kontrastmittel in einer Standarddosis von 1 ccm einer 60%igen Lösung /kg Körpergewicht verabreicht (Fahlbusch 1976).

2.3.3. Ophthalmologische Untersuchung

Alle Patienten unserer Serie wurden in der Augenklinik der Universität München vor der Radiotherapie und danach in regelmäßigen Zeitabständen ophthalmologisch untersucht. Dabei wurden Gesichtsfeldausfälle mit dem Goldmann-Perimeter bestimmt und die Sehschärfe mit und ohne Korrektur registriert. Für unsere Auswertung benützten wir dabei das jeweils beste erzielte Ergebnis. Die Gesichtsfeldausfälle wurden zur besseren Übersichtlichkeit schematisiert, und der aus Einbuße an Sehschärfe (Abb. 2) und Gesichtsfeldausfällen (Abb. 3) resultierende Visusverlust nach

den Prinzipien der deutschen ophthalmologischen Gesellschaft 1978 durch einfache Addition der einzelnen Minderungen der Sehfähigkeit errechnet. Zur genaueren Abstufung geringer Sehschärfeunterschiede haben wir dabei noch Zwischenstufen eingeführt, die Kernwerte der DOG jedoch nicht verändert. (Pawolka 1982).

Als Beispiele für den Visusverlust seien genannt: normales Sehvermögen 0%, Amaurose 100%. Der bitemporalen Hemianopsie wurde ein Visusverlust von 20% zugeordnet, einer beidseitigen Verminderung der Sehschärfe auf 0,5 ebenfalls 20%. Addiert man beide Komponenten, errechnet sich daraus ein Visusverlust von 40%.

Prinzipiell ist das hier verwendete System, das auf den Grundzügen der Begutachtung von Behinderungen durch Versicherungsgesellschaften beruht, mit anderen Systemen zur Dokumentation von ophthalmologischen Resultaten von Therapiemaßnahmen bei Hypophysentumoren gut vergleichbar. (Laws 1977, Fahlbusch 1981).

3. ERGEBNISSE

3.1. Krankengut

Es wird über 75 Patienten mit supra- bzw. parasellären Hypophysentumoren aus dem Krankengut der Neurochirurgischen Klinik der Universität München berichtet, die zwischen 1975 und 1981 an der radiologischen Klinik der Universität München einer konventionellen Radiotherapie unterzogen wurden. Acht Patienten wurden dabei primär bestrahlt, 67 erhielten eine postoperative Radiotherapie wegen einer inkompletten Tumorentfernung¹ oder eines Tumorrezidivs² (^{1,2} für hormoninaktive Adenome).

3.1.1. Auswahl

Das Kriterium zur Aufnahme in die vorliegende Serie war der computertomographische Nachweis eines supra- oder parasellären Tumors vor der Radiotherapie oder der Hinweis auf einen supra- bzw. parasellären Resttumor nach einer inkompletten Tumorentfernung bei dem vorausgegangenen operativen Eingriff.

3.1.2. Einteilung der Tumoren

Die Einteilung der Hypophysentumoren wurden nach histologischen und endokrinologischen Kriterien vorgenommen.

3.1.2.1. Histologische Einteilung

Die lichtmikroskopische Untersuchung der Präparate wurde im Institut für Neuropathologie der Universität München unter Leitung von Prof. Dr. O. Stochdorph durchgeführt. Nach der herkömmlichen Klassifikation wurde

- 34mal ein Hypophysenadenom vom Mischtyp
- 10mal ein chromophobes Hypophysenadenom
- 6mal ein eosinophiles Hypophysenadenom und
- 3mal ein basophiles Hypophysenadenom

diagnostiziert (Tab. 1).

14 Adenomproben ergaben nichtdifferenzierte Hypophysenadenome. In 14 Fällen zeigten sich histologisch

¹computertomographische Hinweise auf inkomplette Tumorentfernung

²Progredienz eines unmittelbar postoperativ computertomographisch nicht erkennbaren Resttumors

Hinweise auf eine erhöhte Wachstumstendenz. Achtmal wurden regressive Veränderungen festgestellt. Bei sechs Patienten, die primär bestrahlt und nicht operiert wurden, standen keine Gewebeproben für die histologische Untersuchung zur Verfügung.

3.1.2.2. Endokrinologische Einteilung

Legt man die klinische Untersuchung sowie die Ergebnisse endokrinologischer Hormonanalysen und Funktionsteste zugrunde, so ergab sich bei

34 Patienten ein hormoninaktiver Tumor

23 Patienten ein Prolaktinom

12 Patienten eine Akromegalie

5 Patienten ein Nelson- Tumor und

1 Patienten ein TSH-produzierender Tumor.

Dabei wurden Patienten bei gleichzeitig vorliegender Produktion von Wachstumshormon und Prolaktin bzw. ACTH der Gruppe der Akromegalie zugeordnet. Klinisch endokrinologische Diagnose und lichtmikroskopisch-histologischer Befund sind in Tabelle 1 gegenübergestellt.

3.1.3. Alter der Patienten

Der Medianwert des Patientenalters zum Zeitpunkt der Radiotherapie lag bei 46 Jahren. Die jüngste Patientin war 15, die Älteste 81 Jahre alt. Die Verteilung der Patienten auf die einzelnen Altersgruppen geht aus Abbildung 1 näher hervor.

3.1.3.1. Beobachtungszeitraum

Der Medianwert für den Beobachtungszeitraum lag bei 2.4 Jahren. Bei den 40 weiblichen Patientinnen ergab sich ein Median von 2.6 Jahren, bei den 35 männlichen Patienten ein Median von 2.1 Jahren für den Beobachtungszeitraum. Zehn Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum. In fünf Fällen wurde der Beobachtungszeitraum durch eine Reoperation, in 60 Fällen durch die letzte Nachuntersuchung noch lebender Patienten und Patientinnen

begrenzt.

3.1.3.2. Zeitlicher Abstand zwischen Operation und postoperativer Radiotherapie

In 67 Fällen ging der Radiotherapie mindestens eine Operation voraus. Bei postoperativen Radiotherapien war das zeitliche Intervall in keinem Fall, bei der Bestrahlung von Tumorrezidiven immer länger als 1 Jahr. Der durchschnittliche Zeitabstand zwischen Operation und postoperativer Strahlentherapie betrug 2,5 Monate. In 22 Fällen war dabei schon mindestens eine Operation vorausgegangen. Wurde der Eingriff zweizeitig durchgeführt (6 Patienten), lag diese höchstens 2 Monate zurück. Nach Rezidivoperationen betrug das zeitliche Intervall im Mittel 2,1 Monate bis zur postoperativen Radiatio. Erfolgte die Bestrahlung wegen eines Tumorrezidivs, so waren durchschnittlich 39,6 Monate seit der letzten Operation vergangen; 45,3 Monate, wenn nur eine, und 32,7 Monate zur letzten, wenn mehrere Operationen vorausgegangen waren.

3.2.1. Klinische Befunde vor der Radiotherapie

Die klinischen Befunde vor der Radiotherapie sind für Männer und Frauen getrennt in Tabelle 2 bzw. Tabelle 3 zusammengefaßt.

3.2.4. Tumortopik vor der Radiotherapie

Angaben über Lokalisation und Ausdehnung der Tumoren wurden den Computertomogrammen vor der Bestrahlung und dem Operationsbericht über den letzten Eingriff vor der Radiotherapie entnommen.

3.2.4.1. Computertomographische Befunde vor der Radiotherapie

Bei 58 Patienten wurde unmittelbar vor der Radiotherapie ein Computertomogramm des Gehirns angefertigt. In drei Fällen ergab sich dabei trotz eindeutiger endokrinologischer Hinweise auf intraoperativ belassene Resttumoren (hormonaktive Adenome) ein unauffälliges Schnittbild in den Standardschichten.

In 55 Fällen zeigte sich im CT, zum Teil erst nach Kontrastmittelanwendung, ein supra- oder parasellärer Prozeß erhöhter Dichte.

3.2.1.2. Andere Angaben über Tumortopik

Bei den 17 Patienten, bei denen zwischen Operation und Radiotherapie kein Computertomogramm angefertigt wurde, weil vom intraoperativen Aspekt her kein Zweifel am Vorliegen eines Resttumors bestand und bei den drei Patienten, bei denen ein vor der Radiotherapie durchgeführtes Computertomogramm keinen Resttumor gezeigt hatte, obwohl nur eine inkomplette Tumorentfernung durchgeführt worden war, wurden die Angaben über die Tumorausdehnung und Lokalisation dem Operationsbericht entnommen.

Unter Zugrundelegung der Angaben aus 3.2.4.1. und 3.2.4.2. ergibt sich folgende Aufstellung über die Tumortopik vor Beginn der Bestrahlungsbehandlung:

1) Adenome ohne supraselläre Ausdehnung (n=19)

Rechts parasellär:	9 Patienten
Links parasellär:	8 Patienten
Beiderseits parasellär:	2 Patienten

2) Adenome mit suprasellärer Ausdehnung (n=56)

a) Anhebung der Cisterna optico-chiasmatica (Grad 1)

Rein suprasellär ohne paraselläre Ausdehnung
oder Invasion in die Keilbeinhöhle: 16 Patienten
Mit links parasellärer Ausdehnung: 2 Patienten
Mit rechts parasellärer Ausdehnung: 1 Patient
Mit Invasion in die Keilbeinhöhle: 2 Patienten

b) Ausfüllung der Cisterna optico-chiasmatica (Grad 2)

Rein suprasellär ohne paraselläre Ausdehnung:
15 Patienten
Mit links parasellärer Ausdehnung: 2 Patienten
Mit rechts parasellärer Ausdehnung: 3 Patienten
Mit beiderseits parasellärer Ausdehnung: 2 Patienten

c) Eindellung des 3.Ventrikels (Grad 3)

Rein suprasellär: 2 Patienten
Mit links parasellärer Ausdehnung: 2 Patienten
Mit beiderseits parasellärer Ausdehnung: 1 Patient
Mit Invasion in die Keilbeinhöhle: 1 Patient

d) Foramen-Monroi-Blockade (Grad 4): 1 Patient

3.3. Strahlennebenwirkungen

3.3.1. Weichteilreaktionen

Von den 75 bestrahlten Patienten unserer Serie machten 62 Patienten Angaben zur Frage von Weichteilreaktionen während und nach der Radiotherapie.

Die häufigste Nebenwirkung in bezug auf die Haut war ein mehr oder weniger vollständiger Haarausfall über den Bestrahlungsfeldern. Er wurde von 41 Patienten (66,6%) angegeben. In allen Fällen trat im Verlauf einiger Wochen ein Nachwachsen der Haare auf. Zwölf Patienten (19,3%) gaben jedoch an, daß auch zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung der Haarbestand lichter sei als vor der Radiotherapie.

Eine Hautrötung bzw. eine trockene Dermatitis wurde von 26 Patienten angegeben (41,9%). In allen Fällen heilte auch diese Strahlendermatitis unter einer begleitenden Behandlung mit Azulon-Puder im Verlauf einiger Wochen nach Beendigung der Radiotherapie ab.

Bei einer Patientin trat eine ödematös bedingte Schwellung der Weichteile über dem Jochbein auf, als eine Herddosis von 33 Gray erreicht war. Sie klang nach einer Woche, trotz Fortsetzung der Bestrahlungsbehandlung, spontan wieder ab. Bei der Nachuntersuchung waren die Weichteile in diesem Gebiet unauffällig.

Bei einer weiteren Patientin traten Schmerzen in beiden Gehörgängen auf, als eine Herddosis von 40 Gray erreicht war. In der Hals-Nasen-Ohrenklinik wurde eine strahlenbedingte Otitis externa diagnostiziert, die nach zweiwöchiger Behandlung folgenlos ausheilte.

Insgesamt trat bei 48 von 62 Patienten (77,4%) mindestens eine der oben genannten unerwünschten Weichteilreaktionen auf, die jedoch alle nach kurzer Zeit wieder abklangen. Bleibende Veränderung im Sinne von strahlenbedingten Weichteilschäden konnten wir in unserer Serie nicht feststellen.

3.3.2. Cerebrale Anfälle

Der Patient J.K. wurde wegen operativ nicht entfernbaren parasellärer Tumorroste bei einem hormoninaktiven Hypophysenadenom etwa drei Monate nach der Kraniotomie bestrahlt. Bereits postoperativ hatte der Patient eine komplette HVL- und HHL-Insuffizienz. Cerebrale Krampfanfälle waren prä-, intra- und postoperativ nicht aufgetreten. Am siebten Bestrahlungstag trat ein großer cerebraler Krampfanfall auf, der durch die i.v. Injektion von Diazepam und Diphenylhydantoin durchbrochen werden konnte. Unter einer oralen Behandlung mit Diphenylhydantoin wurde die Bestrahlung zu Ende geführt und die vorgesehene Herddosis von 50 Gray am Tumor appliziert. Während einer zweijährigen Diphenylhydantoinbehandlung traten keine weiteren Anfälle mehr auf, sodaß das Medikament abgesetzt werden konnte. Auch seither ist der Patient, vier Jahre nach Beendigung der Strahlentherapie, anfallsfrei geblieben.

Weitere Fälle von cerebralen Krampfanfällen, die während oder nach der Radiatio erstmalig auftraten, konnten wir nicht beobachten.

3.3.3. Hirnödeme

Bei zwei Patienten (A.H., I.B.) traten während der Radiatio die klinischen Zeichen einer intracraniellen Drucksteigerung auf. Beide Patienten hatten große (S II) prolaktin- bzw. wachstumshormonbildende Tumoren, die operativ nicht vollständig entfernt werden konnten. Bei beiden Patienten traten Kopfschmerzen und Übelkeit mit spontanem Erbrechen auf, als eine Herddosis von 20 bzw. 40 Gray erreicht war. Die Hirndrucksymptome klangen aber jeweils mit einer Corticosteroid- und Osmotherapie im Verlauf einiger Tage ab und traten nicht wieder auf. In beiden Fällen konnte die vorgesehene Herddosis von

50 Gray an den Tumor appliziert werden.

3.3.4. Ischämische Attacken

Bei vier Patienten ergaben sich klinisch Hinweise für eventuell strahlenbedingte, zum Teil transiente, ischämische Attacken.

Die Patientin M.T. wurde wegen eines Tumorrostes bei einem Nelson- Tumor, der vor allem rechts parasellär entwickelt war, bestrahlt. Dabei traten die Zeichen einer intermittierenden Ischämie mit einer flüchtigen Beinparese links und beiderseitigen Facialisparesen, links mehr als rechts, sowie Sprachstörungen und Verwirrheitszustände auf, als eine Herddosis von 24 Gray erreicht war. Die Bestrahlung wurde in Anbetracht der bei dieser Patientin erstmalig aufgetretenen intermittierenden cerebralen Ischämie unterbrochen. Das Zustandsbild besserte sich sofort, jedoch traten (im Rahmen einer nicht ausreichenden Vasopressinsubstitution ?) nach 6 Monaten erneut TIAs und nach einem Jahr eine persistierende Hemiparese links und eine motorische Aphasie auf. Ein daraufhin durchgeführtes Carotisangiogramm zeigte keine eindeutig nachweisbaren Gefäßveränderungen durch den rechtsseitig parasellären Tumor. Es bestand kein Hinweis auf eine mechanische Gefäßsummauerung oder Gefäßverlagerung. Daraufhin wurde die Bestrahlungstherapie mit 30 Gray über drei Wochen zu Ende geführt. Die linksseitige Hemiparese und die motorische Aphasie waren bei einer Kontrolluntersuchung einen Monat nach dem Ende der Strahlentherapie deutlich gebessert, blieben aber seither unverändert bestehen.

Zwei weitere Patienten entwickelten jeweils auch während der Radiotherapie die Symptome transientscher ischämischer Attacken. Bei einem dieser Patienten trat bereits zu Beginn der Bestrahlung, als etwa 10 Gray Herddosis erreicht waren, eine abgehackte Sprache in Verbindung mit einer

Gangunsicherheit auf, die sich jedoch bereits nach einigen Stunden zurückbildete und nicht wiederholte. Eine andere Patientin hatte gegen Ende der Bestrahlung, bei einer Herddosis von etwa 40 Gray, circa 30 Minuten lang eine stark verwaschene Sprache und ein sensorisches Defizit. Auch hier wiederholten sich die Anfälle nicht. Eine weitere Patientin bot 10 Tage nach Beginn der Radio-
tio wiederholt Anzeichen von transienten ischämischen Attacken mit Schwindelzuständen, Augenflimmern und kurzzeitigen Aphasien. Nach einer Woche waren diese Symptome, die niemals länger als 30 Minuten gedauert hatten, abgeklungen. Sie traten trotz einer Fortsetzung der Strahlenbehandlung nicht wieder auf.

3.4. Wirkungen der Radiotherapie auf die Hypophysenfunktion

Die Ergebnisse der endokrinologischen Stimulations-tests vor der Radiotherapie und am Ende des Beobachtungszeitraums sind für die 40 Patientinnen in Tabelle 3 und für die 35 Patienten in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Eine ungestörte Hypophysenvorderlappenfunktion lag vor der Radiotherapie nur bei 6 Patientinnen und bei 2 Patienten vor. Es handelte sich dabei um 3 Patienten mit Akromegalie, 3 Patienten mit Prolaktinomen, 1 Patientin mit einem Nelson-Tumor und 2 Patienten mit hormoninaktiven Tumoren. Dabei bezieht sich die Hypophysenvorderlappenfunktion auf die Funktion der Hypophysen-Gonaden-, der Hypophysen-Schilddrüsen- und der Hypophysen-Nebennieren-Achse. Eine erhaltene oder fehlende Stimulierbarkeit von Wachstumshormon wurde dabei nicht berücksichtigt.

Von diesen 8 Patienten hatten 7 auch bei Kontroll-Stimulationsuntersuchungen 2 bis 5 Jahre nach der Radiotherapie keine Einschränkung der Hypophysenfunktion in den genannten Achsen. Allerdings wurden nur 2 Patienten länger als 4 Jahre kontrolliert. Bei einem davon zeigte sich nach etwa 4 Jahren eine Einschränkung der Funktion der Hypophysen-Gonaden-Achse:

Der Patient K.S. hatte progrediente Sehstörungen auf dem linken Auge entwickelt. Computertomographisch war ein ringförmig speicherndes, rein supraselläres Hypophysenadenom festgestellt worden. Die endokrinologische Untersuchung ergab eine Hyperprolaktinämie bei sonst unauffälligen Basal- und Stimulationswerten auf allen Achsen. Nach Resektion des Hypophysenadenoms kam es zu einem eindeutigen Abfall, aber nicht zur Normalisierung der Prolaktinspiegel und zu keiner Änderung des Gesichtsfeldbefundes. Wegen inkompletter Entfernung des Tumors und dem Hinweis auf erhöhte Wachstumstendenz in der Histologie erfolgte eine postoperative Nachbe-

strahlung. Ein 4 Monate nach Bestrahlungsende durchgeführtes Computertomogramm zeigte immer noch ringförmige Dichtezunahme nach Kontrastmittelgabe. Der Patient fühlte sich subjektiv wohl und benötigte keinerlei Substitutionstherapie. Etwa 3 Jahre nach der Strahlentherapie klagte der Patient über progrediente Potenzstörungen, die mit einer Verminderung der Serumtestosteronkonzentration, jedoch nicht mit einer verminderten Stimulierbarkeit von LH durch LRH einhergingen. Zu dieser Zeit ist die Sellaeingangsebene im Computertomogramm hypodens dargestellt. Eine Kontrastmittelanreicherung läßt sich nicht mehr feststellen. Als kurze Zeit später der Prolaktinspiegel als Effekt der Radiotherapie in den Normbereich absinkt, wird eine Substitution mit Testosteron Depot notwendig. Nun wird auch eine Einschränkung der Stimulationsreserve für Cortisol erkennbar, die jedoch noch nicht substitutionbedürftig ist. Seit der Operation waren bei diesem Patienten die Wachstumshormonwerte im IHT nicht mehr stimulierbar gewesen, woran sich eine gewisse Vorschädigung der Hypophyse ablesen läßt.

Eine totale Hypophysenvorderlappeninsuffizienz lag, wenn man die Ergebnisse der endokrinologischen Stimulationstests zugrundelegt, vor der Radiotherapie bei 10 Patientinnen und 18 Patienten vor. Bei Kontrolluntersuchungen am Ende des Beobachtungszeitraums zeigte sich eine deutliche Zunahme der Störungen hypophysärer Partialfunktionen. Hier stellten wir bei 19 Patientinnen und 20 Patienten eine totale HVL-Insuffizienz fest. Eine partielle HVL-Insuffizienz lag vor der Bestrahlung bei 24 Patientinnen und 15 Patienten vor, am Ende des Beobachtungszeitraums bei 15 Patientinnen und 14 Patienten.

Zieht man die notwendig gewordene Substitutionstherapie zur Beurteilung der Hypophysenvorderlappenfunktion heran, so ergibt sich folgendes Bild:

Waren vor der Radiotherapie insgesamt 55 Patienten mit Hydrocortison, 49 Patienten mit Thyroxin und 27 Patienten mit Sexualhormonen substituiert, so zeigte sich am Ende des Beobachtungszeitraums eine Zunahme der mit Hydrocortison substituierten Patienten auf 57, der mit Thyroxin substituierten Patienten auf 57 und der mit Sexualhormonen substituierten Patienten auf 38 (Tabelle 4).

Unterscheidet man hier wieder zwischen Patientinnen und Patienten (siehe Tabelle 5 und Tabelle 6), so zeigt sich für alle substituierten Hormone ein Anstieg des Bedarfs am Ende des Beobachtungszeitraums mit Ausnahme der Hydrocortisonsubstitution bei den Patientinnen. Hier war mehrmals ohne das Vorliegen der Ergebnisse endokrinologischer Stimulationsteste sicherheitshalber postoperativ Hydrocortison verabreicht worden, wobei sich bei späteren Untersuchungen kein Unterschied zwischen prä- und postoperativen Resultaten der Cortisolstimulation im ACTH-Test zeigte und daraufhin auf die Substitution verzichtet wurde.

Insgesamt wird die Substitutionsbedürftigkeit gegen Ende des Beobachtungszeitraums größer, die Hypophysenfunktion schlechter. Dies spiegelt sich sowohl bei den Ergebnissen der endokrinologischen Stimulationstests als auch bei der Anzahl klinisch und hormonanalytisch substitutionsbedürftiger Patienten wieder.

3.5. Ophthalmologische Befunde

Gesichtsfeldausfälle, Minderung der Sehschärfe oder Augenmuskellähmungen bestimmen die ophthalmologische Symptomatik bei Hypophysentumoren. Die letzte perimetrische Gesichtsfeldprüfung vor der Radiotherapie ergab bei 53, d.h. 70% aller Patienten einen pathologischen Befund.

Mit wachsender Tumorgroße nahmen die Gesichtsfeldeinengungen zu, jedoch auch mit der Zahl der zuvor durchgeführten operativen Eingriffe.

Bei 92% (49/53) aller Patienten mit Gesichtsfeldeinschränkungen wurde zusätzlich eine verminderte Sehschärfe diagnostiziert. Die Minderung des Sehvermögens wurde hier durch die Addition der Minderung der Sehschärfe und der Minderung der Sehfähigkeit durch den Gesichtsfeldausfall errechnet.

Zwischen dem Ausmaß des Gesichtsfelddefekts und der Verminderung der Sehschärfe konnten wir keine streng gleichsinnige Beziehung finden. So bestanden bei 11 Patienten keine Gesichtsfelddefekte, aber eine verminderte Sehschärfe, bei 4 Patienten Gesichtsfeldausfälle, jedoch keine Sehschärfeverminderung im Restgesichtsfeld.

Bei 15 Patienten lagen Augenmuskellähmungen vor : 3 Abduzensparesen und 11 Okulomotoriusparesen, sowie eine kombinierte Abduzens- und Okulomotoriusparese. Diese Augenmuskellähmungen waren fast immer mit Visusminderung und Gesichtsfelddefekten vergesellschaftet, lediglich in einem Fall lag keine Visusverminderung, in zwei weiteren Fällen keine Gesichtsfeldeinschränkung vor.

3.5.1. Gesichtsfelddefekte vor der Radiotherapie
Art und Verteilung der Gesichtsfelddefekte vor der Radiotherapie gehen aus Abb. 4 hervor.

Bei 22 Patienten fanden wir normale Gesichtsfelder, bei 53 Patienten konnten Gesichtsfeldausfälle nachgewiesen werden.

Das klassische Gesichtsfeldsymptom des Hypophysentumors, eine bilaterale Hemianopsie, konnten wir bei 8 Patienten (10,6%) unseres Kollektivs beobachten.

Sie erwies sich damit als häufigste beidseitige Störung. Weiters fanden wir

Ein- oder beidseitige Quadrantenausfälle: 14 (18,6%)

Ein- oder beidseitige Skotome: 3 (4%)

Eine komplette beidseitige Amaurose: 2 (2,6%)

Der häufigste einseitige Gesichtsfelddefekt war der isolierte Ausfall des äußeren oberen Quadranten bei 5 Patienten (6,7%).

3.5.2. Gesichtsfeld- und Visusdefekte nach der Radiotherapie

Zum Vergleich wurden die Gesichtsfeld- und Visusbefunde der letzten Nachuntersuchung herangezogen, bei den erneut operierten Patienten die letzten Befunde vor der Reoperation.

3.5.3. Vergleich der ophthalmologischen Befunde vor und nach der Radiotherapie bei den primär bestrahlten Patienten

In Abbildung 5 wird ein Vergleich des Visusverlusts in Prozent vor und nach der Radiotherapie bei den 8 primär bestrahlten Patienten dargestellt. Die Symbole entsprechen dem prozentualen Visusverlust vor der Radiotherapie, der sich aus der Minderung der Sehschärfe und Gesichtsfelddefekten ergibt. Aufsteigende Linien deuten eine Verbesserung des Visusverlusts, absteigende Linien eine weitere Sehverschlechterung an. Auf der Abszisse findet sich der Zeitabschnitt, der nach der Radiotherapie verging, bis das beste ophthalmologische Ergebnis erzielt war.

Dabei zeigte sich bei 4 Patienten eine, allerdings in einem Fall nur minimale, Verbesserung des Sehvermögens. In keinem Fall kam es zu einer Normalisierung des Sehvermögens, obwohl sich in einem Fall das Sehvermögen erheblich besserte. Bei einem Patienten ließ sich keine Veränderung der ophthalmologischen Befunde beobachten, bei 3 weiteren Patienten kam es zu einer Zunahme des prozentualen Visusverlustes. Eine Patientin wurde amaurotisch (Tumorprogredienz) und mußte deshalb transssphenoidal operiert werden. Alle Verbesserungen des Visusverlustes ereigneten sich in den ersten zwei Jahren, alle Verschlechterungen traten nach mindestens 6 Monaten auf. Keiner der primär bestrahlten Patienten hatte im Beobachtungszeitraum zusätzlich Bromocriptin erhalten.

3.5.4. Vergleich der ophthalmologischen Befunde vor und nach der Radiotherapie bei voroperierten Patienten
Der Zusammenhang zwischen dem prozentualen Visusverlust vor der Bestrahlung und dessen Veränderung nach der Radiotherapie geht aus Abbildung 6 hervor.

Bei 11 Patienten mit normalem Sehvermögen vor der Radiotherapie sahen wir nur eine Verschlechterung während des Beobachtungszeitraums.

Insgesamt wurde das Sehvermögen durch die Radiotherapie bei 24 Patienten gebessert,

bei 12 Patienten verschlechtert und war

bei 31 Patienten unverändert.

Dabei wurde das beste Ergebnis zum frühesten Zeitpunkt gewertet. Bei 3 Patienten traten jedoch nach anfänglicher Besserung - zum Teil erhebliche - Visusverschlechterungen auf. Bei 54% der gebesserten Patienten trat die Verbesserung zwischen sechs Monaten und zwei Jahren nach Ende der Radiotherapie auf, während sich 45% der Verschlechterungen noch nach mehr als zwei Jahren ereigneten. Nur drei der 55 Patienten (5,4%), die vor der Radiotherapie ein reduziertes Sehvermögen hatten,

normalisierten sich nach der Bestrahlung. Bei keinem dieser normalisierten Patienten war vor der Radiotherapie eine Minderung des Sehvermögens von mehr als 10% vorhanden.

Bestand kein Gesichtsfelddefekt, aber eine Reduktion der Sehschärfe (11 Patienten), so traten bei 45% (5 Patienten) nach der Bestrahlung Gesichtsfelddefekte auf. Viermal zeigte sich keine weitere Veränderung, bei einem Patienten normalisierte sich die Sehschärfe, bei einem weiteren verbesserte sie sich, allerdings nicht auf Normalwerte.

Später als sechs Monate traten in unserem Krankengut keine Visusverbesserungen in den Normalbereich mehr auf.

Eine vor der Radiatio bestehende Visusminderung von mehr als 80% blieb bei unseren Kranken unverändert (4 Patienten).

Acht der 24 gebesserten Patienten (33.3%) wurden im beobachteten Zeitraum auch mit Bromocriptin behandelt, ebenso 15 der 31 Patienten ohne Visusveränderungen (48,3%) und 8 der 12 Patienten mit weiterer Verschlechterung der Sehfähigkeit (66.6%). Die Visusveränderungen, die in Abb. 4 und Abb. 5 dargestellt sind, verteilen sich wie folgt auf die klinischen Diagnosen:

	Prolaktinome		Akromegalie		Inakt. Tumoren		Nelson-Tumoren		TSH-prod. Tu.	
	OP+RT	RT	OP+RT	RT	OP+RT	RT	OP+RT	RT	OP+RT	RT
Verbessert :	10	0	4	1	11	3	2	0	0	0
Unverändert :	7	0	7	0	9	1	3	0	1	0
Verschlechtert:	6	0	0	0	11	3	0	0	0	0

3.5.4.1. Ophthalmoplegien

Die vor der Radiotherapie vorgelegenen Augenmuskelparesen entwickelten sich wie folgt:

Alle 3 inkompletten Okulomotoriusparesen und alle 3 isolierten Abducensparesen blieben unverändert bestehen. Zwei der acht kompletten Okulomotoriusparesen besserten sich zu inkompletten Okulomotoriusparesen. Alle diese Aussagen beziehen sich auf postoperativ bestrahlte Patienten.

Bei keinem unserer Patienten entwickelte sich eine Augenmuskelschwäche nach der Radiotherapie.

3.5.5. Korrelation zwischen ophthalmologischen und computertomographischen Befunden

Zur Differenzierung zwischen einer strahlenbedingten Schädigung der Sehbahn und einer durch Tumorprogredienz hervorgerufenen Sehverschlechterung verwendeten wir die computertomographische Kontrolluntersuchung. Bei 10 Patienten verschlechterten sich sowohl Visus als auch Gesichtsfeld während des Beobachtungszeitraums, wobei uns in 9 Fällen jeweils computertomographische Befunde zum Zeitpunkt der Sehverschlechterung vorliegen. Eine Tumorprogredienz, die die Verschlechterung des Sehvermögens erklären kann, findet sich bei 3 Patienten. Alle diese 3 Patienten verstarben später an dem, z.T. trotz weiterer Therapiemaßnahmen, anscheinend unbeeinflussbaren Tumorwachstum. In 4 Fällen fanden wir im Computertomogramm einen unveränderten Befund, d.h. es lagen uns keine Hinweise für eine Tumorprogredienz vor, als die Sehverschlechterung auftrat(5 Monate bis 5 Jahre nach dem Ende der Radiotherapie).

In einem Fall fanden wir im CT eine cystische Umwandlung des Tumors. In einem weiteren Fall liegt uns kein CT vor; die Patientin verstarb kurz nachdem bei ihr, 3 Monate nach dem Ende der Bestrahlungsbehandlung, eine Verschlechterung von Visus und Gesichtsfeld aufgetreten war.

Die Veränderungen der Gesichtsfelder in Relation zum computertomographischen Befund sind in Tab. 7 zusammengestellt.

Verbesserungen der Gesichtsfeldausfälle finden wir bei 13 Patienten unserer Serie: 7 davon hatten Prolaktinome, 5 hormoninaktive Tumoren und einer einen Nelson-Tumor. Das beste Ergebnis im Hinblick auf das Gesichtsfeld war hier 1 bis 48 Monate nach dem Ende der Strahlentherapie erreicht. Im Computertomogramm findet sich bei den 7 Patienten mit Prolaktinomen, die eine Verbesserung des Gesichtsfelds zeigten, 2 mal eine Abnahme der Tumorgroße, in 4 Fällen war der computertomographische Befund unverändert und in einem

Fall liegt uns zum Zeitpunkt des letzten ophthalmologischen Ergebnisses kein Computertomogramm vor. Diese Patientin (A.R.) war zusätzlich mit Bromocriptin behandelt worden. Bei den hormoninaktiven Tumoren findet sich eine Gesichtsfeldaufweitung in 5 Fällen. In 4 Fällen war der computertomographische Befund unverändert, einmal war eine cystische Umwandlung des Tumors im CT erkennbar.

Auch bei einer Patientin mit einem Nelson-Tumor, bei der sich die Gesichtsfelder 4 Monate nach dem Ende der Radiotherapie normalisierten, fanden wir keine Veränderung im computertomographischen Befund.

Die Korrelation zwischen klinischer Diagnose, Gesichtsfeldveränderung und computertomographischem Befund bei den Patienten mit einer Verschlechterung des Sehvermögens findet sich in Tabelle 7.

3.6. Behandlungsergebnisse bei hormoninaktiven Tumoren

Von den 34 Patienten mit hormoninaktiven Tumoren waren 27 vor der Radiotherapie mindestens einmal operiert worden. 10 Patienten waren nach einer transssphenoidalen, 6 Patienten nach einer transcraniellen Operation nachbestrahlt worden. 11 Patienten hatten vor der Bestrahlung schon mehr als einen Eingriff hinter sich. In fünf Fällen war sowohl transssphenoidal als auch transcraniell operiert worden. Zwei Patienten hatten bereits zwei transssphenoidale, drei Patienten zwei transcranielle Operationen hinter sich. Eine Patientin war bereits zweimal transcraniell und einmal transssphenoidal operiert worden. Diese Patientin verstarb zwei Monate nach der Radiotherapie, ohne daß in der Zwischenzeit ein erneutes Computertomogramm angefertigt wurde. Eine Autopsie wurde von den Angehörigen abgelehnt.

Der Patient A.V. verstarb sechs Monate nach der postoperativen Bestrahlung an den Folgen eines Fenstersturzes, ohne daß zwischenzeitlich Hinweise auf eine Tumorprogredienz vorgelegen hätten.

Eine weitere Patientin, E.B., bei der bei einem großen Tumor mit Foramen- Monroi- Blockade lediglich eine transssphenoidale Biopsie zur Diagnosestellung durchgeführt worden war, starb zweieinhalb Jahre nach der Radiotherapie, obwohl im CT eine deutliche Tumorregrression vorgelegen hatte (Hypothalamisch-vegetative Entgleisung ?).

Der Patient G.F. unterzog sich vier Monate nach der Strahlentherapie in einer auswärtigen Universitätsklinik einer erneuten transcraniellen Operation.

Von den primär bestrahlten, zum Teil sehr ausgedehnten Tumoren, starb ein Patient (H.V.) zwei Jahre und drei Monate nach Ende der Radiotherapie an einem Versagen der zentralen Regulation. Dieser Patient war, 11 Jahre vor der Bestrahlung in unserem Haus, zuvor

in einer auswärtigen Abteilung bestrahlt worden und hatte in den letzten Lebensjahren ständig an cerebralen Durchblutungsstörungen gelitten. Eine weitere Patientin, die primär bestrahlt wurde, mußte ein Jahr nach der initialen Radiotherapie wegen Tumorprogredienz und akuter Gesichtsfeldverschlechterung operiert werden.

3.6.1. Computertomogramme bei hormoninaktiven Tumoren

Eine computertomographische Verlaufsuntersuchung mit Befunden vor der Radiotherapie und am Ende des Beobachtungszeitraums liegt uns von 26 der 34 Patienten mit hormoninaktiven Hypophysentumoren vor. Bei 5 Patienten liegen uns keine Vergleichsbilder vor der Radiotherapie vor. Bei drei dieser fünf Patienten ergeben sich jedoch aus dem Operationsbericht eindeutige Hinweise auf das Vorliegen eines Resttumors. Bei den anderen zwei Patienten war mit anderen neuroradiologischen Untersuchungsverfahren in der Frühzeit der Computertomographie die Diagnose von großen Hypophysenadenomen gestellt worden und die Patienten hatten danach eine Operation verweigert. Zwei Patienten verstarben bereits relativ kurze Zeit nach der Bestrahlung, ohne daß zwischenzeitlich ein CT angefertigt worden wäre. Ein Patient verweigerte trotz mehrmaliger Aufforderung eine Computertomographische Kontrolle drei Jahre nach der Radiotherapie.

Bei den 26 lückenlos dokumentierten Patienten zeigte sich bei der letzten Untersuchung vor der Radiotherapie lediglich einmal kein Hinweis auf einen Tumor bzw. Resttumor.

Bei Kontrolluntersuchungen ein bis fünf Jahre nach Ende der Bestrahlung hatten sich in Bezug auf die

Tumorgröße und Lokalisation 13mal unveränderte Befunde ergeben. Bei vier dieser Patienten zeigte sich jedoch eine Veränderung der Kontrastmittelkinetik im Sinne einer Speicherungsverminderung nach Kontrastmittelgabe oder einer Aussparung der Speicherung in Teilen des Tumors, die auf eine beginnende cystische Umwandlung schließen läßt. Bei 9 Patienten war der Tumor bei der Kontrolluntersuchung deutlich verkleinert, bei 4 Patienten war eine Tumorprogredienz festzustellen.

Bei dem Patienten M.F., bei dem das CT vor der Radiatio keinen Hinweis auf einen postoperativen Resttumor ergeben hatte, ließ sich auch im weiteren Verlauf kein Hinweis auf einen Tumor erkennen.

Bei den beiden Patienten (A.P., K.K.), die weder operiert, noch vor der Radiotherapie computertomographisch untersucht wurden, hatten sich bei Kontrollen

1 bis 2,5 Jahre nach der Bestrahlung Resttumoren im CT nachweisen lassen. Bei weiterem Kontrollen 5 bzw. 6 Jahre nach Ende der Bestrahlung hatte in beiden Fällen die Tumorgröße deutlich abgenommen.

Bei den drei Patienten, die zwischen Operation und Radiotherapie nicht computertomographisch untersucht worden waren, ergab sich folgende Entwicklung: zweimal waren bei Kontrolluntersuchungen 2,5 bzw. 5 Jahre nach der Radiotherapie noch fragliche Tumorreste im Sellaeingangsbereich nachzuweisen, bei der dritten Patientin ergab sich bei Computertomogrammen zwischen einem und vier Jahren nach der Radiatio kein Hinweis auf einen Tumorrest, bei Verzicht auf Kontrastmittelgabe wegen einer Kontrastmittelallergie der Patientin.

3.7. Behandlungsergebnisse bei Prolaktinomen

Alle 23 Patienten mit Prolaktinomen wurden postoperativ, keiner primär bestrahlt. (Dabei wurden zur Gruppe der Prolaktinome nur diejenigen hormonaktiven Hypophysentumoren gerechnet, bei denen eine isolierte Prolaktinerhöhung über das Ausmaß einer Begleithyperprolaktinämie hinaus vorlag.)

Eine Nachbestrahlung nach einer transssphenoidalen Operation wurde bei 7, nach einer transcraniellen Operation bei 6 Patienten durchgeführt. Sieben Patienten waren vor der Radiotherapie sowohl transcraniell, wie auch transssphenoidal operiert worden. Zwei Patienten hatten bereits je zwei transssphenoidale und ein Patient zwei transcranielle Eingriffe hinter sich.

Bei einem Patienten wurde 2 1/2 Jahre nach der postoperativen Radiotherapie wegen einer trotz zusätzlicher Bromocriptintherapie aufgetretenen Tumorprogredienz in einem auswärtigen Krankenhaus eine erneute Bestrahlung der Hypophysenregion mit 20 Gray Herddosis durchgeführt. Auch diese weitere Bestrahlung konnte eine Tumorprogression und den letalen Ausgang 5 Jahre nach Operation und erster Radiatio nicht verhindern.

Die Patientin A.R. verstarb 3,5 Jahre nach der postoperativen Nachbestrahlung. Bei ihr war keine computertomographische Kontrolle nach der Radiotherapie erfolgt, jedoch deuteten die in regelmäßigen Abständen kontrollierten Prolaktinspiegel auf eine Regression des Tumors hin.

Der Patient G.W., der bei einer temporalen Tumorausdehnung bereits präoperativ Anfälle gehabt hatte, verstarb 11 Monate nach dem Ende der postoperativen Radiatio im Status epilepticus. Zu diesem Zeitpunkt waren die bei ihm regelmäßig kontrollierten Prolaktinspiegel bereits in den Normbereich abgefallen. Bei der Obduktion wurde keine Tumorprogression festgestellt.

3.7.1. Computertomogramme bei Prolaktinomen

Eine lückenlose computertomographische Verlaufsuntersuchung, d.h. eine CT-Untersuchung vor Beginn der Radiotherapie und am Ende des Beobachtungszeitraums liegt uns von 16 der 23 Patienten mit Prolaktinomen vor. Bei 4 Patienten wurde zwischen dem operativen Eingriff und der postoperativen Nachbestrahlung kein Computertomogramm angefertigt, da nach dem Operationsbericht am Vorliegen eines Resttumors kein Zweifel bestand. Alle diese Tumoren sind auch auf den späteren Computertomogrammen dargestellt. In einem Fall wurde, in den ersten Tagen der Computertomographie, kein CT vor der Bestrahlungsbehandlung angefertigt. Bei zwei Patienten wurde nach der Radiotherapie keine computertomographische Verlaufskontrolle durchgeführt. Einer dieser Patienten verstarb nach sieben Monaten. Der andere konnte wegen großer räumlicher Entfernung zu seinem Wohnort nicht nachuntersucht werden.

Von den 16 lückenlos dokumentierten Fällen wurde nur ein einziger Patient im Beobachtungszeitraum nicht mit Bromocriptin behandelt (K.S.). Hier fand sich im postoperativen CT eine ringförmige Speicherung, die bei einer fünf Monate nach der Radiotherapie durchgeführten Kontrolluntersuchung eine Verminderung der Kontrastmittelaufnahme zeigte. Drei Jahre darauf fand sich kein Anhalt für einen Resttumor oder ein Tumorrezidiv im CT. Von den 16 Patienten, die mit Bromocriptin behandelt wurden, zeigten 13 eine Verkleinerung des Tumors bei computertomographischer Kontrolle bis vier Jahre nach Durchführung der postoperativen Radiotherapie. In 12 Fällen findet sich aber auch bei der letzten Kontrolluntersuchung in Form einer Kontrastmittelspeicherung ein Hinweis auf aktives Tumorgewebe. Zweimal konnten wegen ihrer Größe inoperable Tumoren

so verkleinert werden, daß 3,5 bzw. 4 Jahre nach der Bestrahlung keine supraselläre Raumforderung mehr bestand. In einem dieser Fälle findet sich bei jährlichen Kontrolluntersuchungen während vier Jahren im CT eine stetige Abnahme der Tumorgroße von einem suprasellären Riesentumor mit Foramen- Monroi- Blockade bis zu einer suprasellär hypodensen Zone und geringfügiger, ausschließlich intrasellärer, Kontrastmittelspeicherung. Im anderen Fall befindet sich 3.5 Jahre nach der Radiatio bei einem Tumor, der wegen seines einwachsens in die Stammganglien inoperabel war, ein suprasellär hypodenser Bezirk, der kein Kontrastmittel aufnimmt und damit keinen Hinweis auf einen Resttumor bildet. Drei weitere Patienten zeigten 1,5 bis 3 Jahre nach der Bestrahlung unveränderte Befunde im Computertomogramm und damit eine unveränderte Tumorgroße. In einem Fall zeigte sich eine Tumorprogredienz etwa ein Jahr nach der Radiotherapie. Der Patient erlag später diesem Tumorrezidiv. Bei 3 Patienten, bei denen kein Vergleichs-CT vor der Strahlentherapie vorlag, findet sich eine stetige Verkleinerung des Tumors bei weiteren Kontrollen drei Monate bis drei Jahre nach der Bestrahlung, bei einer Patientin blieb der Befund unverändert, und bei einer weiteren Patientin boten sich, 4 Jahre nach der Radiotherapie, keine Hinweise auf ein Tumorrezidiv.

3.7.2. Prolaktinspiegel nach der Bestrahlung von Prolaktinomen

Bei 21 von 23 Patienten mit Prolaktinomen wurden die hPRL- Werte vor und nach Radiotherapie, sowie im weiteren Verlauf, gemessen.

Dabei lagen die Prolaktinspiegel vor der Radiotherapie zwischen 2400 und 140000 $\mu\text{E/ml}$.

Alle diese Patienten wurden voroperiert. Dabei war in keinem Fall der Prolaktin- Exzess durch die Operation beseitigt worden.

Durch die Radiotherapie alleine konnte der Prolaktinspiegel nur bei einem Patienten (G.W.) in den Normbereich gesenkt werden. Bei diesem Patienten hatte ein präoperativer Prolaktinspiegel von 16000 $\mu\text{E/ml}$ vorgelegen, der durch die transsphe-noidale Operation auf 2400 $\mu\text{E/ml}$ reduziert werden konnte. Nach der Radiotherapie fiel der Prolaktinspiegel im Verlauf von 8 Monaten auf 577 $\mu\text{E/ml}$, und damit in den Normalbereich, ab.

Bei einem weiteren Patienten, dessen präoperative Prolaktinwerte um 32000 $\mu\text{E/ml}$ betragen hatten, und durch die Operation auf 4400 $\mu\text{E/ml}$ reduziert werden konnten, dann aber vor der Radiotherapie auf 6300 $\mu\text{E/ml}$ angestiegen waren, ließ sich im Laufe der folgenden vier Jahre eine stetige Abnahme des Prolaktinspiegels bis auf 743 $\mu\text{E/ml}$ und damit nahezu eine Normalisierung des Hormonexzesses beobachten.

In allen anderen Fällen unseres Krankengutes konnte im Beobachtungszeitraum durch die Bestrahlung alleine kein zufriedenstellendes Absinken des Prolaktinspiegels erreicht werden. Bei 11 Patienten kam es innerhalb der ersten 2 Monate nach der Strahlentherapie immerhin zu einem signifikanten Absinken der Prolaktinspiegel in bezug auf den postoperativen Wert (Abbildung 8).

Achtmal konnten wir nach einem anfänglichen Absinken in diesem Zeitraum jedoch ein Wiederansteigen des Prolaktinspiegels beobachten.

In zwei Fällen wurde bereits während der Radiotherapie zusätzlich mit Bromocriptin behandelt. In beiden Fällen ließ sich unter der kombinierten Therapie bis zum Bestrahlungsende kein Absinken des Prolaktin-Exzesses feststellen.

Wegen des unbefriedigenden Abfallens der Prolaktinwerte wurde bei 16 Patienten zwischen einem und 10 Monaten nach der Radiotherapie eine Behandlung mit Bromocriptin angeschlossen.

Dabei konnte bei 9 von den 18 Patienten durch die zusätzliche Bromocriptin-Therapie eine Normalisierung des Prolaktins im Serum erzielt werden (Abb. 10).

Allerdings konnte bei einem dieser 18 Patienten auch durch die zusätzliche Bromocriptinbehandlung ein Wiederansteigen des Prolaktins bis nahezu auf den präoperativen Wert nicht verhindert werden (I.B.).

Betrachtet man den weiteren Verlauf der Prolaktinspiegel über mehrere Jahre (Abb. 9), so liegen uns nur von zwei Patienten langfristige Verlaufsuntersuchungen ohne Bromocriptin-Medikation vor. Bei beiden dieser Patienten findet sich 4 Jahre nach der Radiotherapie ein deutlicher Abfall der Prolaktinspiegel, wenngleich keine Normalisierung erreicht wurde.

Bei 14 Patienten wurden, um die Auswirkungen der Radiotherapie auf den Prolaktinexzeß besser abschätzen zu können, bei einer langjährigen Bromocriptin-Therapie, Bromocriptin-Auslaßversuche gemacht. Dabei fanden wir bei 9 Patienten 2 bis 4 Jahre nach der Bestrahlung einen im Vergleich zur Untersuchung vor der Radiotherapie erniedrigten Prolaktinspiegel (Abb. 9).

In 2 Fällen fanden wir einen Anstieg der Prolaktinwerte bei diesen Auslaßversuchen, bis zu vier Jahren nach

der Radiatio.

In einem weiteren Fall zeigte sich ein bei Auslaßversuchen 1 und 6 Jahre nach der Radiotherapie unveränderter Prolaktinexzeß.

3.7.3. Behandlungsergebnisse bei Begleithyperprolaktinämie

Bei 7 Patienten hatte vor der Radiotherapie, z.T. auch schon vor der vorausgehenden Operation, eine Begleithyperprolaktinämie vorgelegen. Die Prolaktinwerte reichten dabei von 548 $\mu\text{E/ml}$ bis 4500 $\mu\text{E/ml}$. Vier dieser Patienten hatten hormoninaktive Tumoren, bei zweien lag eine Akromegalie und bei einer Patientin ein Nelson-Tumor vor.

Im Laufe des Beobachtungszeitraums konnten die Prolaktinspiegel bei 4 dieser Patienten normalisiert werden, das entspricht einem Anteil von 57 %.

Bei einer Patientin mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom entwickelte sich, bei vor der Radiation normalen Prolaktinwerten, nach etwa einem Jahr eine leichte Hyperprolaktinämie. Nach 3 Jahren waren die Prolaktinspiegel bis auf 1767 $\mu\text{E/ml}$ angestiegen.

Die Begleithyperprolaktinämie konnte bei 3 Patienten durch die Radiotherapie nicht normalisiert werden, bei 2 dieser Patienten zeigte sich sogar eine Verdopplung der Prolaktinspiegel ein bis 3 Jahre nach der Bestrahlungsbehandlung.

3.8. Behandlungsergebnisse bei Akromegalie

Von den 12 Patienten mit Akromegalie wurden 11 postoperativ, eine Patientin ohne Voroperation primär bestrahlt.

Wegen inkompletter Tumorentfernung wurde bei 3 Patienten eine Nachbestrahlung nach einer transssphenoidalen Operation durchgeführt, 3 Patienten waren vor der Bestrahlung je zweimal transssphenoidal, ein weiterer zweimal transcraniell operiert worden. Zwei Patienten waren je einmal transssphenoidal und transcraniell operiert worden, zwei weitere hatten schon mindestens 3 Eingriffe hinter sich.

Bei 2 Patienten mußte wegen erneuter Tumorprogredienz nach 5 Monaten bzw. 5 Jahren ein erneuter operativer Eingriff erfolgen. Beide Patienten hatten nach der Bestrahlung zusätzlich Bromocriptin erhalten. Bei der Patientin I.B. konnte auch die bei ihr 4. Operation das Weiterwachsen des Tumors nicht aufhalten. Sie starb 8 Monate nach der Radiotherapie und 3 Monate nach dem letzten Eingriff infolge erneuten Tumorwachstums.

Zwei weitere Patienten, J.S. und F.S. verstarben im Lauf des Beobachtungszeitraums 8 Monate, bzw. 7 Jahre nach dem Ende der Bestrahlungsbehandlung an den Folgen ihrer Kardiomyopathie.

Das Schicksal der primär bestrahlten Patientin konnten wir nur etwa 1/2 Jahr weiterverfolgen, da sie zu keiner weiteren Kontrolluntersuchung mehr erschien, und auch Aufforderung dazu nicht Folge leistete.

Bei 4 der akromegalen Patienten fanden wir neben dem Wachstumshormonexzeß auch gesteigerte Prolaktinwerte, bei einem dieser Patienten war als drittes Hormon auch das ACTH erhöht.

Wegen der durchwegs vorhandenen akromegalen Stigmata wurden auch diese Patienten zur Gruppe der Akromegalie gerechnet.

3.8.1. Computertomogramme bei Akromegalie

Computertomographische Untersuchungsbefunde vor und nach Radiotherapie liegen uns bei 8 der 12 akromegalen Patienten vor. Bei 4 Patienten wurde zwischen dem operativen Eingriff und dem Beginn der Bestrahlungsbehandlung kein CT angefertigt, da der Tumor bei der Operation nur unvollständig entfernt werden konnte. In diesen Fällen handelte es sich um invasiv wachsende Tumoren. Bei weiteren Kontrolluntersuchungen nach einem bis drei Jahren stellte sich bei drei dieser Patienten eine intra- und suprasellär hypodense Zone ohne Kontrastmittelspeicherung und damit computertomographisch kein Hinweis auf Tumorprogredienz dar. Bei der vierten Patientin ergab sich 2 Jahre nach der Radiotherapie der, im Vergleich zur präoperativen Untersuchung unveränderte, Befund eines isodensen, auf Kontrastmittelspeicherung speichernden, leicht nach suprasellär entwickelten Tumors.

Bei der Patientin, die nicht operiert worden war, zeigte sich 6 Monate nach der Radiotherapie der nach suprasellär entwickelte Hypophysentumor noch unverändert in Größe und Kontrastmittelkinetik (zu kurzes Zeitintervall).

Bei den restlichen 7 Patienten, die alle postoperativ bestrahlt wurden, ergaben sich Hinweise auf eine Tumorprogredienz nach Durchführung der Radiotherapie bei 5 Patienten. Die Größenzunahme dieser Tumoren beobachteten wir 4 Monate bis drei Jahre nach Beendigung der Bestrahlungsbehandlung. Zwei dieser Patienten mußten wegen der Tumorprogredienz im Beobachtungszeitraum erneut operiert werden, allerdings konnte auch diese erneute Operation den letalen Ausgang durch weiteres Tumorstadium bei einer Patientin nicht aufhalten.

Von den 5 Patienten mit Zeichen der Tumorprogredienz im Computertomogramm wurden alle vor der letzten computertomographischen Untersuchung mit Bromocriptin behandelt.

Bei einem Patienten stellte sich ein parasellär entwickelter Tumor nach 3 Jahren unverändert im CT dar. Auch diese Patientin war langjährig zusätzlich mit Bromocriptin behandelt worden.

Bei einer weiteren Patientin zeigte sich eine deutliche Größenabnahme eines großen, suprasellären Hypophysenadenoms. Auch diese Patientin war zusätzlich zur Radiotherapie mit Bromocriptin behandelt worden.

3.8.2. Wachstumshormonspiegel nach der Bestrahlung von akromegalen Patienten

Bei 12 akromegalen Patienten wurden die Wachstumshormon-Werte vor und nach der Radiotherapie gemessen. In keinem Fall konnte, bei unserer relativ kurzen Beobachtungszeit, durch die Bestrahlung alleine eine Normalisierung des Wachstumshormon-Exzesses erreicht werden (Abb.11). Bei 8 Patienten konnten wir einen, wenn zum Teil auch nur geringen, Abfall des Wachstumshormonspiegels in den ersten zwei Monaten, der jedoch bei 6 Patienten von einem Wiederanstieg gefolgt war, beobachten. Bei einer Patientin sahen wir bereits während und kurz nach der Strahlentherapie ein stetiges Ansteigen des Wachstumshormonspiegels. Neun der 11 Patienten erhielten, da durch die Bestrahlung allein kein zufriedenstellendes Abfallen des Wachstumshormonexzesses erreicht worden war, nach 2 bis 8 Monaten, zwei weitere Patienten nach 24 Monaten, zusätzlich Bromocriptin. Bei diesen beiden Patienten konnten die Wachstumshormonspiegel auch durch die anschließende Bromocriptin-Gabe nicht normalisiert werden.

In 4 von 11 Fällen konnte durch die zusätzliche Bromocriptin-Therapie eine Normalisierung des Wachstumshormon-Exzesses erreicht werden (Abb. 12).

Bei keinem dieser Patienten hatten allerdings die Wachstumshormonwerte vor der Radiotherapie 80 ng/ml über-

stiegen.

Bei den beiden Patienten, die bereits während der Radiotherapie Bromocriptin erhalten hatten, ergab sich bei Kontrolluntersuchungen kurz nach der Radiotherapie keine signifikante Veränderung der Wachstumshormonwerte.

3.9. Behandlungsergebnisse bei Nelson-Tumoren

Alle 5 Patienten mit Nelson-Tumoren wurden postoperativ, keiner primär bestrahlt (Tab. 8). Bei drei Patienten wurde wegen inkompletter Tumorentfernung primär eine Nachbestrahlung nach einer transsphenoidalen Operation vorgenommen, 2 Patienten wurden bereits mindestens je einmal transcraniell und transsphenoidal operiert.

Bei dem Patienten R.H. mußte nach einem Jahr und 6 Monaten wegen erneuter Tumorprogredienz wiederum eine Craniotomie durchgeführt werden. Auch diese Operation konnte das weitere Tumorstadium nicht aufhalten und der Patient verstarb 9 Monate danach aufgrund der Tumorprogredienz. Bereits bei der ersten Operation dieses Patienten und bei der Erstoperation der Patientin S.M. war mit der Crysonde vereist worden.

Bei der Patientin A.L. war 8 Jahre vor der Radiation eine selektive Adenomektomie unter Schonung der Resthypophyse versucht worden.

Die Adrenalektomie hatte 2 bis 16 Jahre (im Mittel 7,2 Jahre) vor der Radiotherapie stattgefunden.

3.9.1. Computertomographie bei Nelson-Tumoren

Eine lückenlose computertomographische Verlaufuntersuchung liegt uns nur von 3 der 5 Patienten vor. Bei 2 Patienten wurden keine Computertomogramme zwischen Operation und Radiotherapie angefertigt, da aus dem Operationsbericht eindeutige Hinweise auf das Vorliegen eines Resttumors zu entnehmen waren. Zweimal sahen wir paraselläre Resttumoren vor der Bestrahlung im CT. Einer davon war nach einem Jahr in Form und Größe unverändert, der andere zeigte nach dem selben Zeitraum eine teilweise cystische

Umwandlung und eine Verminderung der Kontrastmittelaufnahme, jedoch nur eine geringe Größenabnahme. In einem anderen Fall zeigte sich ein suprasellärer Tumor nach ca. 6 Monaten zunächst cystisch umgewandelt, auf weiteren Computertomogrammen drei und vier Jahre nach der Bestrahlung lagen keine Hinweise auf einen Resttumor mehr vor. Bei einer Patientin zeigte sich ebenfalls keine Tumorprogredienz, jedoch lag bei ihr kein postoperatives CT vor. Bei einem weiteren Patienten, bei dem uns kein CT vor der Radiatio vorlag, zeigte sich nach zwei Jahren eine deutliche Tumorprogredienz. Er verstarb 6 Monate nach einer Reoperation.

Zusammenfassend ergab sich lediglich in einem von fünf Fällen eine computertomographisch gesicherte Tumorprogredienz.

3.9.2. ACTH- Spiegel nach der Bestrahlung von Nelson- Tumoren

Der postoperativ bei allen Patienten bestehende Hormonexzess konnte bei keinem Patienten aus unserer Serie durch die Radiotherapie in den Normalbereich gesenkt werden, jedoch sahen wir ein Abfallen des ACTH- Spiegels in vier Fällen. Allerdings lagen uns nur bei drei Patienten regelmäßige Verlaufskontrollen des ACTH- Spiegels vor. Bei allen Patienten blaßte die Hyperpigmentierung nach der Radiotherapie ab, die Pigmentierung normalisierte sich jedoch nur bei einer Patientin. Alle Patienten erhielten seit der beidseitigen Adrenalektomie mindestens 25 mg, meist jedoch 40 mg Hydrocortison.

3.10. Behandlungsergebnisse bei einem TSH- produzierenden Tumor

Der Patient W.R. hatte seit ca. 6 Jahren eine Minderung von Libido und Potenz bemerkt, seit etwa zwei Jahren war eine deutliche Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit aufgetreten. Neuroendokrinologisch fand sich eine nicht suppressible TSH- Erhöhung, sowie ein Ausfall der Gonadotropin- achse und eine sekundäre NNR- Insuffizienz. Beiderseits lagen parazentral Skotome vor. Computertomographisch stellte sich ein invasiv in die Keilbeinhöhle gewachsener, leicht suprasellärer Hypophysentumor dar. Bei der transsphenoidalen Operation konnten die invasiv in die Schädelbasis und in die Keilbeinhöhle gewachsenen Tumoranteile nicht total entfernt werden. Histologisch ergab sich ein wenig differenziertes Hypophysenadenom mit regressiven Veränderungen. Postoperativ fand sich, neben einer Normalisierung des Gesichtsfeldbefundes, ein Abfallen der TSH-Sekretion auf etwa die Hälfte des präoperativen Wertes und eine geringfügige Stimulierbarkeit durch TRH. Die hormonellen Ausfälle blieben unverändert bestehen. Das postoperative CT zeigte im Sellaeingangsbereich primär isodenses Gewebe, das deutlich Kontrastmittel speicherte.

Durch die postoperative Nachbestrahlung ergab sich kein Abfall des TSH- Exzesses, sodaß die hyperthyreote Stoffwechsellaage mit Thyreostatika behandelt werden mußte. Therapieversuche mit Bromocriptin besetzten die TSH- Mehrsekretion nicht. Auch zwei Jahre nach der Radiotherapie ergab sich weder ein Abfall, noch eine bessere Stimulierbarkeit von TSH durch TRH. Nachdem zu diesem Zeitpunkt eine Granulocytopenie das Absetzen der Thyreostatika erzwang, mußte als

ultima Ratio eine totale Thyreoidektomie durchgeführt werden, um die Hyperthyreose in den Griff zu bekommen. Computertomographisch ergaben sich keine Hinweise für eine Progredienz des Tumors.

Die Radiotherapie führte bei diesem Patienten zu keiner Veränderung des erhöhten TSH- Spiegels während der Beobachtungszeit von zwei Jahren.

4. D I S K U S S I O N

4.1. Spätkomplikationen

Mögliche Spätkomplikationen der Radiotherapie von Hypophysentumoren stellen die bestrahlungsinduzierten neoplastischen Veränderungen, Nekrosen von Hirngewebe, Strahlenschäden am Nervus oder Chiasma opticum und Verschlechterungen der Hypophysenfunktion dar.

Bei ihren Übersichtsarbeiten über die in der Literatur beschriebenen Neoplasien nach Strahlenbehandlungen wegen Hypophysenadenomen fanden Greenhouse (1964), sowie Waltz und Brownell (1966), 6 bzw. 8 Fibrosarkome und ein Osteosarkom in den zur Behandlung der Hypophysenadenome bestrahlten Gewebebezirken. Tatsächlich gaben Waltz und Brownell 9 Fibrosarkome an, doch später stellte sich heraus, daß einer der Patienten doppelt aufgeführt war. In ihrer Arbeit stellen sie zwei weitere Patienten mit Fibrosarkomen nach Bestrahlungen der Hypophysenregion mit Tumordosen von 35 und 45 Gray und ein Osteosarkom nach einer Herddosis von 60 Gy vor. Powell berichtete 1977 über ein weiteres Fibrosarkom nach einer Gesamtdosis von 50 Gray, gibt aber keine Informationen über die Fraktionierung an. In Rubinsteins Arbeit (1972) finden sich Angaben über ein weiteres Fibrosarkom, aber keine Informationen über die verabreichte Dosis.

Von den bis jetzt in der Literatur beschriebenen 14 Patienten mit wahrscheinlich strahleninduzierten Sarkomen wurden 7 mehrmals bestrahlt und erhielten so eine ungewöhnlich hohe, heute nicht mehr in diesem Umfang applizierte, Gesamtdosis. Bei 4 der Patienten fanden wir keinerlei Angaben über Dosis oder Fraktionierung.

Immerhin entwickelten sich bei 3 Patienten, die Tumordosen, wie sie auch bei unseren Patienten verwendet wurden, erhalten hatten, Sarkome im bestrahlten Gewebe. Zwar ist das Auftreten von Sarkomen auch bei nicht bestrahlten Patienten beschrieben, doch kann das Fibrosarkom auch in anderen Körperregionen als strahleninduzierter Tumor betrachtet werden, sofern eine mindest 15-jährige Latenz zwischen RT und Tumormanifestation besteht und der Tumor im RT-Volumen gelegen ist.

Insgesamt betrachtet, treten strahleninduzierte Neoplasien aber doch höchst selten nach einer Radiotherapie der Sella-region auf, wenn man die 14 in der Literatur beschriebenen Fälle in Beziehung zu der großen Anzahl bestrahlter Patienten betrachtet. Sicherlich erhöhen auch mehrere Bestrahlungsserien über Jahrzehnte hinweg das Risiko für das Auftreten von Malignomen als Spätfolge einer Radiotherapie. Somit können diese Neoplasmen nicht als Einschränkung für die Indikation zu einer Radiotherapie mit der derzeitig verwendeten Dosis und Fraktionierung aufgefaßt werden. Wir fanden keine strahleninduzierten Neoplasien in unserer Serie von 75 Patienten.

Auch die Inzidenz für das Auftreten von Hirngewebenekrosen ist äußerst gering. Sheline (1981) fand in seiner eigenen Serie keinen Patienten mit einer Radionekrose bei 115 Patienten, die 10 bis 35 Jahre zuvor wegen eines Hypophysentumors bestrahlt worden waren.

Auch in den Arbeiten von Kramer (1973), Pistenma (1976) und Emmanuel (1966) wurde bei einer Gesamtzahl von 343 Patienten keine Hirngewebenekrose beschrieben. Auch in unserer Serie fanden wir bei keinem Patienten Hinweise dafür, daß sich eine Hirngewebenekrose entwickelt hätte. Die in der Literatur angegebenen Fälle rekrutieren sich aus den Arbeiten von Martin (1977), der zwei Patienten mit Hypophysentumoren beschrieb, bei denen Radionekrosen des Hirngewebes aufgetreten waren, die aber Dosen von 66 und 67 Gray erhalten hatten, Almquist (1964), dessen Patient mit einer Gesamtdosis von 50 Gray bestrahlt worden war, Arizistabal (1977), dessen Patient 49 Gray in Fraktionierungen von 2,04 Gray erhielt und Fukamachi et al. (1982), deren Patientin 10 Monate nach einer postoperativen Radiotherapie wegen eines chromophoben Hypophysenadenoms mit 50 Gray, die sie in 25 Fraktionen über 35 Tage erhalten hatte, Radionekrosen im Hirnstamm und Temporallappen entwickelte. Landolt (1980) berichtet über zwei Fälle autoptisch ge-

sicherter Radionekrosen im Temporallappen und Hypothalamus nach Radiotherapien von Hypophysenadenomen, wobei die neuroradiologische Diagnostik jeweils keine pathologischen Befunde ergeben hatte.

Da extrem selten, werden diese Radionekrosen üblicherweise klinisch als Hirntumoren fehldiagnostiziert, weshalb man prinzipiell die Möglichkeit einer derartigen Komplikation im Auge behalten sollte.

4.2. Verschlechterung des Sehvermögens

Eine Verschlechterung des Sehvermögens nach Therapiemaßnahmen bei Hypophysenadenomen wurde in der Zeit, in der alleine klinische Parameter zur Beurteilung des Tumorstadiums herangezogen wurden, als Zeichen einer Progression des Resttumors oder als Tumorrezidiv gewertet. Mit der Verbesserung der chirurgischen und radiotherapeutischen Behandlungsmöglichkeiten und damit einer Senkung der Rezidivquote wurde man auch auf die Möglichkeit einer therapiebedingten Sehnervenschädigung aufmerksam. Zum erstenmal finden sich bei Buys und Kerns (1957), die Karzinompatienten mit exzessiv hohen Dosen auf die Hypophyse bestrahlt hatten, Angaben über eine durch Strahlenschädigung am Sehnerv hervorgerufene Verschlechterung des Sehvermögens. Man dachte lange Zeit, bei den für Hypophysenadenome üblicherweise verwendeten therapeutischen Dosen würden keine derartigen Veränderungen auftreten. Obwohl insgesamt selten, scheint die Möglichkeit einer Strahlenschädigung der Sehbahn aber auch hier in die Therapieplanung miteingehen zu müssen. Arizistabal (1977) schreibt unter 122 Patienten, die zwischen 1952 und 1971 in Vanderbilt bestrahlt wurden, Schädigungen des Sehnerven und des Chiasma in 4 Fällen der Radiotherapie zu. Alle diese 4 Fälle traten in einer Gruppe von 26 Patienten auf, die Gesamtdosen über 46 Gray erhalten hatten. Bei Herddosen von unter 50 Gray auf die Hypophyse beobachtete er keinen einzigen Strahlenschaden am Sehnerven. In Abhängigkeit von der Einzeldosis gibt er eine Komplikationsquote von 2 % (2/106) bei Fraktionen von weniger als 2,2 Gray verglichen mit 13 % bei täglichen Fraktionen über 2,2 Gray an. Harris und Levene (1976) sahen 5 Strahlenschäden an der Sehbahn bei 55 Patienten, die am Harvard Joint Center for Radiation Therapy behandelt worden waren. Hier lagen die Einzelfraktionen in jedem der Fälle über 2,5 Gray. Atkinson (1979) berichtet über 4

Fälle von progressiver Sehverschlechterung bei 23 wegen einer Akromegalie bestrahlten Patienten. Die Sehverschlechterungen begannen dabei 2 Monate bis 2 Jahre nach dem Ende der Radiotherapie. Über eine ähnlich hohe Inzidenz war von Sheline über strahleninduzierte Sehstörungen berichtet worden. Er sah eine Sehbahnschädigung bei 3 seiner 42 bestrahlten Patienten und schloß daraus, daß die Sehnerven akromegaler Patienten besonders empfindlich gegenüber Strahleneinwirkung wären. Er vermutete, daß eine Abnormalität in der Vaskularisierung der Sehbahn für diese besondere Sensibilität verantwortlich wäre. Bei 190 Patienten mit 'chromophoben' Hypophysenadenomen, die 45 Gray in 4 1/2 Wochen erhalten hatten, fand er keine Strahlenschädigung der Sehbahn. Sheline (1981) berichtet über eine radiotherapiebedingte Amaurose bei 181 Patienten, die zwischen 1934 und 1975 bestrahlt worden waren. Eine Übersicht gibt Tabelle 9.

Es besteht also eine Korrelation zwischen dem Auftreten von Strahlenschäden am Nervus opticus und Chiasma opticum und sowohl der Gesamtdosis als auch der Dosisfraktionierung und dem klinischen Krankheitsbild. In seiner Übersichtsarbeit schließt Sheline, daß, wenn die Einzeldosis 2 Gray nicht übersteigt und die Gesamtdosis unter 45 Gray bleibt, Schäden an der Sehbahn, deren Anteile z.T. in der 95 % Isodose liegen, eine Inzidenz von 1 % nicht überschreiten. Dem können wir nur bedingt zustimmen, da wir in unserer Serie, allerdings bei Einzeldosen von 2 Gray und einer Gesamtdosis von 50 Gray, eine Verschlechterung von Gesichtsfeld und Visus bei etwa 10 % der bestrahlten Patienten fanden, ohne daß Anzeichen für eine Tumorprogredienz im Computertomogramm vorgelegen hätten. Diese hohe Inzidenz, die insbesondere auch Kramer (1968) und Atkinson (1979) bestätigen, würde bedeuten, daß eine Strahlenbehandlung nicht als Methode der ersten Wahl, zumindest bei akromegalen Patienten, die noch keine Beeinträchtigung des Sehvermögens haben, angesehen werden sollte.

4.3. Einfluß der Radiotherapie auf die Hypophysenfunktion

Noch vor einigen Jahren glaubte man allgemein, daß die konventionelle Bestrahlung eines Hypophysentumors die Funktion des normalen Hypophysengewebes nicht beeinflussen würde. Zunächst berichtete dann Richards 1976 über 4 Kinder, die wegen Tumoren, die nicht mit der Hypophyse oder dem Hypothalamus in Verbindung standen, bestrahlt worden waren und in der Folge Störungen der Wachstumshormonsekretion entwickelten. Eines der vier Kinder bekam eine totale Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Die Dosen, die dabei auf die Hypophyse verabreicht worden waren, lagen bei 40 bis 50 Gray und waren auf Fraktionen zu 1,6 bis 1,8 Gray verteilt worden. Samaan (1975) kontrollierte die Hypophysenfunktion bei 65 Patienten, die wegen Tumoren des Nasopharynx, der Nasennebenhöhlen oder der Orbita bestrahlt worden waren. Bei 60 dieser Patienten lag die auf die Hypophyse applizierte, rückwirkend berechnete, Dosis bei 40 bis 85 Gray. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (3-20 Jahre nach der Radiatio) lagen, labormäßig betrachtet, Störungen der hypothalamisch-hypophysären Regulation bei 54 und primär hypophysäre Schäden bei 25 Patienten vor. Vier junge Erwachsene bekamen Wachstumsstörungen und ein verzögertes Knochenalter nach der Bestrahlung. Eine Reihe von Patienten bot klinisch Zeichen der Nebennierenrindeninsuffizienz, die gut auf eine Medikation mit Cortison ansprachen. Leider finden sich in der Arbeit weder Angaben über die Inzidenz der hypothalamisch-hypophysären Schäden noch auf eine Beziehung zwischen der Herddosis auf die Hypophyse und einer hypophysären Funktionsstörung. Es mag sein, daß die Patienten mit klinisch manifestem Hypopituitarismus mehr am oberen Ende der Dosisspannweite lagen.

Wenn die Radiotherapie die Hormonproduktion des Adenoms

reduziert, muß sie dies auch am gesunden Gewebe tun, denn strahlenbiologisch verhält sich Adenomgewebe wie normales Gewebe.

Noch vor kurzem waren viele Radiotherapeuten der Meinung, eine hypophysäre Funktionsstörung wäre sehr selten, wenn überhaupt, Folge der Radiotherapie eines Hypophysenadenoms (Larkins u. Martin 1973, Sheline 1981). Ältere Arbeiten über eine niedrige Inzidenz von strahlenbedingten hypophysären Funktionsstörungen sind dabei aber nur mit Einschränkungen aussagekräftig, denn viele der hier erwähnten Patienten wurden vor der Ära der Assays für Hypophysenhormone bestrahlt und zugleich waren oft schon vor der Radiotherapie Störungen hypophysärer Partialfunktionen vorhanden. Zudem stammen diese Patienten oft aus Serien von Neurochirurgen oder Radiologen, die keine gründliche endokrinologische Untersuchung durchführten. In den neueren Arbeiten wird von Jenkins 1972 (Zit. nach Sheline) erstmals über einen Fall von sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz und sekundärer Hypothyreose, der nach einer Radiotherapie wegen eines Hypophysenadenoms aufgetreten war, berichtet. Allerdings sah Jenkins auch eine verbesserte Hypophysenfunktion bei einigen seiner 22 Patienten und schloß daraus, daß die Bestrahlung wenig Einfluß auf die Hypophysenfunktion habe. Weitere Fälle von Störungen hypophysärer Partialfunktionen nach der therapeutischen Radiatio von Hypophysenadenomen finden sich noch bei Goldfine und Levine, die ein Abfallen der Gonadotropine bei drei Patienten beschreiben und bei Eastman, der bei 47 akromegalen Patienten die Funktion der Hypophysen-Schilddrüsen- und der Hypophysen-Nebennieren-Achse untersuchte. Er fand bei diesem Patientengut, die eine Herddosis von 40 bis 50 Gray in Fraktionen, die zwei Gray nicht überstiegen, erhalten hatten, einen mit der Zeit ständig progredienten Anstieg sekundärer Hypothyreosen und sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienzen. Sechzehn Patienten waren mindestens

zehn Jahre nach der Radiotherapie untersucht worden. Der prozentuale Anteil hypothyreoter Patienten stieg von 9% vor der Bestrahlung auf 19% nach 10 Jahren. Eine Nebennierenrindeninsuffizienz sah Eastman (1979) bei 6% seiner Patienten vor der Radiotherapie, bei 30% nach 5 Jahren und bei 38% nach 10 Jahren. In dieser Arbeit wurden jedoch, wenn Laborwerte noch im Grenzbereich lagen, diese bereits als Hypofunktion ausgelegt. Zudem benötigten nur 4 der 8 Patienten, denen Eastman labormäßig eine Unterfunktion der Hypophysen-Nebennieren-Achse zuschrieb, klinisch eine Cortison Substitutionstherapie. Unsere Resultate bei Patienten, die in verabreichter Herdosis und Fraktionierung mit dieser Serie vergleichbar sind, bestätigen die Gefahr einer durch die Radiotherapie ausgelösten Funktionsstörung des normalen Hypophysengewebes. Allerdings ist in unserer selektierten Serie sehr großer Tumoren der Anteil der Störungen hypophysärer Funktionen bereits vor der Radiotherapie beträchtlich. Bei allen gemessenen Partialfunktionen stieg die Zahl der substitutionsbedürftigen Patienten mit dem Beobachtungszeitraum an. Da die Inzidenz des Diabetes insipidus nicht anstieg, kann daraus auf eine relativ größere Resistenz des Hypophysenhinterlappens gegenüber Strahlenfolgen bei der genannten Dosis und Fraktionierung geschlossen werden. Allerdings ist bei unserer relativ kurzen Beobachtungszeit zu vermuten, daß die Rate der Patienten mit hypophysären Störungen noch zunimmt. Obwohl eine Beziehung zwischen Strahlendosis und der Inzidenz der Störungen hypophysärer Partialfunktionen nicht bekannt ist, kann als gesichert gelten, daß ein durch die Bestrahlung induzierter Hypopituitarismus auftreten kann, wenn Hypophysenadenome oder normale Hypophysen mit therapeutischen Dosen und konventioneller Technik bestrahlt werden. Eine regelmäßige endokrinologische Kontrolle und eine eventuelle bedarfsgerechte Substitutionstherapie müssen dem Rechnung tragen.

4.4. Rolle der Radiotherapie bei der Behandlung der großen raumfordernden ("giant adenomas") Adenome

Bei vielen Hypophysenadenomen stellt die intracranielle Raumforderung und damit die (Druck) Wirkung auf benachbarte Strukturen im Vordergrund. In der älteren Literatur, vor der Einführung des Radioimmunoassays für Prolaktin, wurden all diese Tumoren, wenn nicht die klinischen Erscheinungsbilder der Akromegalie, des M. Cushing oder des Nelson-Syndroms vorlagen, generell als 'chromophobe' Hypophysenadenome bezeichnet. Diese Tumoren, die sich mit Kopfschmerzen, einem Chiasmasyndrom, erweiterten Sellae und einer hypophysären Unterfunktion klinisch äußern, können in den Sinus cavernosus, ins Gehirn oder in die Keilbeinhöhle invasiv einwachsen. Sie sind oft aus Gründen der Lokalisation nicht vollständig zu entfernen.

Nach alleiniger chirurgischer Therapie beobachtet man deshalb, wenn man lange genug überwacht, Rezidive in vielen Fällen (Pistenma 1975, Jefferson 1978). Da diese Tumoren aber im allgemeinen langsam wachsen, muß die Beobachtungszeit entsprechend lang gewählt werden, wenn Dauerheilungen bewiesen werden sollen. Sheline (1971) berichtet über eine durchschnittliche Zeit von 4 Jahren, nach der bei Patienten, die nur operiert worden waren, Rezidive auftraten, wobei die Zeiten im einzelnen zwischen einem und zwölf Jahren schwankten. Er verglich dies mit einer durchschnittlichen Zeitspanne von 9 Jahren (2-17 Jahre) bei operierten und nachbestrahlten Kranken. Anscheinend kann also die postoperative Radiotherapie die Rezidivquote senken, bzw. die Zeitspanne, bis eine Progredienz des Resttumors auftritt, verlängern. Auch bei anderen Autoren (Emmanuel 1966, Erlichmann 1979, Kramer 1968, Pistenma 1975) findet sich diese Meinung bestätigt, was dazu geführt hat, daß in manchen Zentren eine routinemäßige postoperative Radiotherapie nach chirurgischen Interventionen bei 'chromophoben' Hypophysenadenomen, die aufgrund ihrer

raumfordernden Wirkung zu klinischen Erscheinungen geführt hatten, durchgeführt worden ist (Symon 1981, Guiot 1978, Jefferson 1978, Pistenma 1975, Kramer 1968).

Bei all diesen Berichten aus der Literatur meinte man zum Zeitpunkt der Therapie, daß es sich um hormoninaktive Hypophysenadenome handle. Wahrscheinlich hatten aber viele, vielleicht die meisten, dieser Patienten, prolaktinproduzierende Tumoren. Vergleicht man die, aufgrund klinischer und ophthalmologischer Gesichtspunkte rezidivfreien Patienten nach verschiedenen Therapieverfahren bei 'chromophoben' Hypophysenadenomen, so zeigt sich bei Patienten, die nur mit einer Radiatio oder einer chirurgischen Teilentfernung des Tumors und einer postoperativen Nachbestrahlung behandelt worden waren, eine etwa gleich große Rezidivquote in Shelines Sammelstudie von 140 Patienten.

Auch andere Autoren kamen zu ähnlichen Ergebnissen, wie Tabelle 10 zeigt. Bereits Henderson (1939) wies bei Kontrolluntersuchungen von Cushing's Serie auf den Wert der postoperativen Radiotherapie zur Senkung der Rezidive bei Patienten mit Hypophysenadenomen hin. Kramer sah ausschließlich bestrahlte Patienten, die mindestens 5 Jahre beobachtet worden waren. Bei einem Großteil seiner Patienten war die Operation wegen allgemeiner Risiken abgelehnt worden. Er verlor dementsprechend einige Patienten durch nicht mit dem Hypophysentumor zusammenhängende Erkrankungen. Seine absoluten Zahlen für Rezidivfreiheit müssen entsprechend korrigiert werden. Emmanuel (1966) verglich, wie Sheline, die Rezidivfreiheit nach alleiniger chirurgischer und kombinierter Therapie und wies auf die deutlich niedrigere Zahl von Rezidiven nach einer zusätzlichen Bestrahlung hin. Pistenma zeigte, wie Erlichmann, daß sowohl bei alleiniger Radiotherapie als auch bei durch die Radiatio ergänzter chirurgischer Therapie der Anteil rezidivfreier

Patienten nach 5 Jahren beinahe 90% betrug.

Allerdings darf aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen nicht geschlossen werden, die alleinige Radiotherapie und die chirurgische Tumorverkleinerung ergänzt durch eine postoperative Strahlentherapie wären gleich effektiv. Natürlich herrschte bei den ungleichen Patientenpopulationen der Trend, Patienten mit kleineren Tumoren primär zu bestrahlen und bei deutlichen Gesichtsfelddefekten durch Druckwirkung auf das Chiasma zunächst den Tumor chirurgisch anzugehen. Dies gilt eigentlich für alle der genannten Serien. Sheline schließt aus diesen Ergebnissen, daß die postoperative Radiotherapie gut geeignet ist, auch die Symptome, die durch die Raumforderung des Hypophysentumors entstehen, in den Griff zu kriegen.

Wir können aufgrund unserer computertomographischen Verlaufsuntersuchung dazu beitragen, daß, wenn auch die computertomographisch zu beobachtende Reduktion der Tumormasse eher selten ist, doch in der Mehrzahl der Fälle keine Progredienz des Tumorrestes während mehrerer Jahre nach einer postoperativen Strahlenbehandlung festzustellen ist. Dies gilt anscheinend nicht nur für tatsächlich hormoninaktive Adenome, sondern auch für hormonaktive, wobei allerdings eine Vielzahl unserer Patienten mit Akromegalie und Prolaktinomen zusätzlich mit Bromocriptin behandelt wurden. Unter diesem Medikament wurde von Wass et al. (1979) mit zusätzlicher Radiotherapie eine computertomographisch dargestellte Verkleinerung des Hypophysentumors bei 3 von 26 Patienten mit Prolaktinomen und bei 6 von 43 akromegalen Patienten beschrieben. Drei weitere dieser Patienten mit Prolaktinomen und zwei der akromegalen Patienten zeigten nach einer Bromocriptinbehandlung ebenfalls verkleinerte Tumoren im Computertomogramm, ohne daß sie eine Radiotherapie erhalten hatten. Diese Beobachtung der Tumor-Massenreduktion durch Bromocriptin wurde zwischenzeitlich auch von weiteren Arbeitsgruppen (Fahlbusch 1983, Werder 1980,

Desaga 1982, Chiodini 1982) bestätigt, was absolut neue Möglichkeiten einer alternativen, aber auch prä- und postoperativen Therapie von prolaktin- und wachstums-hormonproduzierenden Hypophysenadenomen eröffnet.

Wenn man davon ausgeht, daß die Regression der Tumormasse bei einem Hypophysenadenom durch die Radiatio selten auftritt, so ist die primäre Radiotherapie höchstens bei kleinen Prozessen gerechtfertigt, wobei aber auch hier die transssphenoidale chirurgische Tumorentfernung heutzutage praktisch ohne Einschränkung durch das Allgemeinbefinden des Patienten durchführbar ist (Hardy 1981, Fahlbusch 1980,1983, Faria 1982).

Bei größeren Tumoren muß die Entlastung der Raumforderung dem chirurgischen Eingriff überlassen werden. Der Wert der postoperativen Radiatio liegt hier in der Reduktion der Rezidivquote. Die Möglichkeit einer ergänzenden Strahlentherapie schafft hier die Voraussetzung für ein schonenderes chirurgisches Vorgehen. Das chirurgische Eingreifen muß nicht immer die Totalentfernung des Tumors zum Ziel haben, es dient aber immer der Diagnosesicherung durch die Gewinnung einer Gewebeprobe zur Histologie.

Eine postoperative Radiotherapie senkt die Rezidivquote, wenn die an den Tumor applizierte Herddosis über 45 Gray beträgt. Eine Dosis von 45 Gray, die in Fraktionen von 1,8 bis 2 Gray verabreicht wird, ist dabei empfehlenswert (Sheline 1981).

4.5. Einfluß der Radiotherapie auf die Hyperprolaktinämie

Die Rolle der Radiotherapie in der Behandlungsstrategie der Hyperprolaktinämie ist generell denjenigen Fällen vorbehalten, bei denen sich der Prolaktinexzeß nicht durch vorhergehende chirurgische oder medikamentöse Interventionen unter Kontrolle bringen ließ (Hardy 1981, Fahlbusch 1979). Betrachtet man prolaktin-sezernierende Tumoren, also diejenigen Hypophysenadenome, bei denen der Prolaktinexzeß nicht auf die gestörte hypothalamisch-hypophysäre Hemmung von Prolaktin zurückzuführen ist, so steht einer Fülle von Berichten über die Effektivität chirurgischer Maßnahmen, speziell bei Mikroadenomen, nur sehr begrenzt Datenmaterial über die Wirkung der konventionellen Bestrahlungsbehandlung auf den Prolaktinexzeß gegenüber.

Sicherlich ist die Tatsache, daß eine zuverlässige Prolaktinbestimmung erst vor etwa 15 Jahren verfügbar wurde und ein , in den wenigen verfügbaren Arbeiten gleichermaßen beschriebenes, langsames Ansprechen der Hyperprolaktinämie auf die Radiatio dafür verantwortlich.

Die Arbeiten von Kleinberg, Noel und Frantz, Gomez et al. und Autunes stellen jeweils kleine Serien von Patienten mit Hyperprolaktinämie vor, die unterschiedlich chirurgisch oder radiotherapeutisch oder mit einer Kombinationstherapie behandelt worden sind.

Ein Vergleich Ihrer Behandlungsergebnisse der primär oder postoperativ bestrahlten Patienten mit unserer Serie wird in Tab. 11 versucht.

Im Vergleich einer Serie von alternativ operierten oder bestrahlten Patienten geben Kleinberg et al. eine gleiche Effektivität beider Behandlungsmethoden an. Statistisch gesehen war bei diesen Patienten der mittlere Abfall des Prolaktinspiegels bei beiden Gruppen sehr ähnlich. Amenorrhoe und Galaktorrhoe waren etwa gleich selten beseitigt worden. Angaben über die Beobachtungszeit nach den verschiedenen Therapieverfahren finden sich jedoch in dieser Arbeit nicht.

Gomez et al. berichten fast ausschließlich über Mikroadenome, sehen aber selbst hier bei acht bestrahlten Patienten nur einmal eine Normalisierung des Serumprolaktinspiegels. Ein langsames Abfallen der Prolaktin Konzentration im Serum geben sie an, bei 4 (=50%) ihrer Patienten beobachtet zu haben. Wie in unserer Serie fand sich auch hier häufig ein relativ schnell eintretender, kurzfristiger Abfall des Serumprolaktins innerhalb eines Monats. Gomez deutet diesen Abfall als Ausdruck einer akuten Zellschädigung durch die Radiatio und interpretiert den langsamen, sich über Jahre hinziehenden, Abfall als Folge des chromosomalen Wirkmechanismus der Strahlenbehandlung.

In Autunes Patientengut wurden vorwiegend größere Tumoren bestrahlt, kleinere operiert. Die mittleren Prolaktinspiegel drücken dies aus : Sie betrugen bei den operierten und bestrahlten Patienten 1204 $\mu\text{g/l}$, bei den primär Bestrahlten 2592 $\mu\text{g/l}$. Der Abfall des Prolaktinexzesses nach der Bestrahlung wird im Vergleich zur chirurgischen Therapie als äußerst langsam dargestellt.

Möglicherweise überlappt eine durch die Bestrahlung hervorgerufene Schädigung des Hypothalamus und dadurch bedingte verminderte Hemmung der Prolaktinsekretion und das Abfallen der Prolaktinsekretion aus dem Tumor, wie Shalet et al. aus ihrer Beobachtung einer sich nach der Radiotherapie eines Akromegalen entwickelnden Hyperprolaktinämie schließen. Sheline stimmt mit Autunes in der Ansicht überein, daß, wenn man lange genug abwartet, durch die Bestrahlungsbehandlung ein der operativen Therapie vergleichbarer Erfolg in der Bekämpfung der Hyperprolaktinämie bei Hypophysentumoren erzielt werden kann. Er leitet davon ab, daß die Aussicht auf eine Normalisierung primär von der Höhe des Prolaktinexzesses, nicht aber von der Art der Therapie - chirurgisch oder radiotherapeutisch - abhängt. Autunes sah keine Normalisierung der Hyperprolaktinämie, wenn die Serumkonzentrationen 125 $\mu\text{g/l}$ überstiegen. Auch wir sahen bei unseren Patienten keine Normalisierung, wenn die Serumprolaktinwerte über 4000 $\mu\text{E/ml}$ lagen, allerdings bei limitierter Beobachtungszeit.

Eine endgültige Wertung der Wirkung der Bestrahlungsbehandlung auf den Prolaktinexzeß bei Hypophysenadenomen kann aus der gegenwärtig vorliegenden Literatur noch nicht gezogen werden, da alle Serien eine relativ kurze Beobachtungszeit und zu wenige Patienten enthalten, um statistisch relevante Ergebnisse zu liefern.

Folgern läßt sich jedoch jetzt schon, daß die Radiotherapie entweder nur in einem kleinen Teil der Fälle zu einer Normalisierung des Prolaktinexzesses führt oder daß zu dieser Normalisierung längere Zeiträume erforderlich sind, als den Beobachtungszeiten in unserer Serie oder in der Literatur entspricht. Sicher ist, daß ein Abfall von Prolaktin als Antwort auf die Bestrahlung der Hypophyse in Vergleich zu einer chirurgischen Intervention sehr langsam erfolgt. Die Wirkung der Radiotherapie auf den Prolaktinspiegel bei Makroprolaktinomen ohne die Verabreichung von Bromocriptin lange Zeit zu beobachten kann aber, bei der Wirksamkeit der medikamentösen Therapie, heute nicht mehr geprüft werden.

4.6. Wirkungen der Radiotherapie bei Akromegalie

Jahrzehntelang galt die konventionelle Bestrahlung der Hypophysenregion als das wirkungsvollste Therapieverfahren zur Senkung der erhöhten Wachstumshormonspiegel bei der Akromegalie (Lawrence, Pinski, Goldfine 1971). Erst als mit der Einführung des Radioimmunoassays für Wachstumshormon der Hormonexzeß quantitativ verifiziert werden konnte, wurde klar, daß viele der zuvor bestrahlten Patienten mit oftmals sistierender klinischer Symptomatik immer noch erhöhte Wachstumshormonspiegel hatten und damit nicht als geheilt gelten konnten.

In den frühen Arbeiten der Literatur werden lediglich klinische Parameter als Maßstäbe für die Wirksamkeit der Radiotherapie bei der Akromegalie herangezogen. So geben Sheline et al. (1961) an, daß nach Herddosen von 35 Gray auf die Hypophyse die klinische Symptomatik bei 25% der bestrahlten Patienten "kontrolliert" war. Eine Dosisabhängigkeit der Effektivität wird gezeigt, denn mit Herddosen von 44 Gray ließ sich die klinische Symptomatik bei 78% der Patienten entsprechend bessern. In der letzteren Gruppe findet sich auch eine Normalisierung der Gesichtsfelddefekte bei 6 der 8 Patienten, die vor der Radiotherapie kein normales Sehvermögen hatten.

Viele andere Arbeiten (Pistenma 1975, Sheline 1979, Kramer 1968) berichten über gleichartige Erfahrungen. Pistenma bestrahlte 19 Patienten, 6 davon mit Gesichtsfelddefekten und verwendete im Durchschnitt eine Herddosis von 58 Gy, die in 6 Wochen verabreicht wurde. Er berichtet über eine Kontrollrate von 90%. Zwei seiner Patienten mußten aber später hypophysektomiert werden. Bei Kramer wurden 29 Patienten mit 45 Gy in 4,5 Wochen bestrahlt. Die klinische Kontrollrate lag bei 86%, alle nicht klinisch symptomfrei gewordenen Patienten waren später operiert worden.

Mit der Einführung des Radioimmunoassays für hGH wurde

Mitte der 60er Jahre bald erkannt, daß sich die direkt vor und nach der Radiotherapie gemessenen Wachstumshormonspiegel kaum unterschieden (Glick 1967).

Allerdings schien die Bestrahlung der Hypophyse die Wachstumshormonwerte doch signifikant zu senken, vorausgesetzt, man bestimmte sie lange genug nach dem Ende der Radiotherapie. Eine Zusammenstellung der Kontrollraten in Abhängigkeit von der Zeit findet sich in verschiedenen Arbeiten (Lawrence et al. 1971, Kramer 1968, Eastman 1979, Giovanelli 1980).

Eastmans Arbeit stellt wahrscheinlich die methodisch am besten untersuchte Gruppe konventionell bestrahlter akromegaler Patienten vor. Es wird über 47 Kranke berichtet, die mit Herddosen von 40 bis 50 Gray auf die Hypophyse bestrahlt worden waren. Der Wachstumshormonspiegel wurde nach 2, 5 und 10 Jahren gemessen. Ein Vergleich der so erhaltenen Werte ergibt einen langsamen, aber stetigen Abfall der Wachstumshormonspiegel mit der Zeit. Serumphosphat und Plasmaglukose normalisierten sich analog zu den Wachstumshormonspiegeln. Zwischen der Höhe des Wachstumshormonexzesses vor der Bestrahlung und dem Ansprechen auf diese Therapie wurde kein Zusammenhang gefunden. Nach der Radiatio entwickelte sich bei keinem der Patienten mit intrasellären Tumoren eine extraselläre Expansion. Der Ausfall anderer hypophysärer Partialfunktionen stieg mit dem Beobachtungszeitraum stetig an.

Auch zur Frage der Vergleichbarkeit der Effektivität einer postoperativen Bestrahlung mit einer primären Radiotherapie liegen mehrere Statistiken vor. Die Übersicht in Tabelle 12 ergibt eine mit der primären Strahlenbehandlung vergleichbare Wirksamkeit der postoperativen Radiatio, wobei die Kontrollraten mit dem Beobachtungszeitraum ansteigen. Zumindest gilt dies für die ersten 5 Jahre nach der Bestrahlung.

Die demgegenüber geringere Kontrollrate in unserer Serie

scheint auf den relativ kurzen Beobachtungszeitraum zurückzuführen zu sein, in dem bei unseren Patienten, ohne die volle Wirkung der Strahlenbehandlung abgewartet zu haben, versucht worden war, den Wachstumshormonspiegel mit Bromocriptin zu senken.

Auch Bestrahlungsbehandlungen mit Alphateilchen (Linfoot 1979) und Protonen (Kjellberg 1979, 1980) wurden zur Primärtherapie der Akromegalie angewendet. Mit diesen beiden Partikelstrahlungen lassen sich stärker gebündelte und dadurch erheblich schärfer definierte Dosisverteilungen als mit Photonenstrahlen erreichen.

Kjellberg (Zit. nach Kohler und Ross) behauptet, mit der chirurgischen Therapie der Akromegalie vergleichbare Resultate, bei weniger Nebenwirkungen und geringeren Kosten, zu erreichen. Im Vergleich zur konventionellen Radiotherapie beansprucht er, eine bessere Kontrollrate bei vergleichbaren Nebenwirkungen zu erhalten. Allerdings haben nicht nur wir Schwierigkeiten bei der Analyse seines endokrinologischen Datenmaterials (Hardy et al. 1976). Von seinen 145 Patienten scheinen 22 etwa 5 Jahre lang beobachtet worden zu sein. Dabei hatten 77% Wachstumshormonspiegel von 10 ng/ml oder weniger. Dies entspricht einer Kontrollrate, die mit der konventionellen Radiotherapie vergleichbar ist, bei auch vergleichbaren Nebenwirkungen zu Serien in jüngerer Zeit konventionell bestrahlter Patienten mit einem modernen Fraktionierungsschema (Eastman 1979, Sheline 1981).

Linfoot verwendete einen kleinen Protonenstrahl, der dem Umriß der Sella turcica entsprach und mittels einer Doppel-Pendel-Bewegung appliziert wurde. Die an den Hypophysentumor applizierte Dosis betrug dabei zwischen 50 und 150 Gray. Die biologische Effektivität der Protonenstrahlen ist anscheinend mit der der Alphastrahlen und der konventionellen Photonenstrahlen vergleichbar, die Indikationsstellung blieb wegen der hohen Fraktionierungsdichte bei der Dosis-

applikation in 3 bis 6 Fraktionen während 4 bis 5 Tagen intrasellären Tumoren vorbehalten. Bei einem mittleren Wachstumshormonspiegel von 37 ng/ml vor Therapie. sah Linfoot mittlere Spiegel von 12,9 ng/ml und 4 ng/ml für hGH bei Kontrolluntersuchungen 1, 2 und 5 Jahre nach der Radiotherapie. Trotz der hohen Dosen kommt es nicht zu besseren Ergebnissen als bei modernen Serien konventionell bestrahlter Patienten (Sheline 1981). Die nach der Radiotherapie auftretenden Störungen der übrigen hypophysären Partialfunktionen liegt bei Linfoots Serie deutlich höher als bei konventionell bestrahlten Patienten. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß alle radiotherapeutischen Verfahren - die konventionelle Radiatio, die Bestrahlung mit Alphateilchen und die Protonenbestrahlung - im Grunde vergleichbare Wirkungen auf den Wachstumshormonexzeß bei akromegalen Patienten haben und etwa gleich lange Zeit brauchen, bis der gewünschte Effekt erzielt wird. Die Vorteile der konventionellen Bestrahlungsbehandlung liegen wohl darin, daß sie ohne Rücksicht auf die Größe des Tumors angewendet werden kann, während die Protonentherapie auf relativ kleine Tumorumfänge beschränkt ist.

In der Literatur wird, wenn chirurgische Maßnahmen und die primäre Radiotherapie verglichen werden, die Gleichwertigkeit dieser Verfahren in der Normalisierungsquote des Wachstumshormonexzesses betont. Allerdings sind die jeweiligen Ergebnisse nach der chirurgischen Therapie schon nach Tagen (Baskin 1982, Fahlbusch 1983, Faria 1982), nach der Bestrahlungsbehandlung erst nach Jahren (Sheline 1981, Roth 1970, Lawrence 1971) erreicht. Darüberhinaus scheint festzustehen, daß sich die Wachstumshormonspiegel nach einer postoperativen Radiotherapie ähnlich wie nach einer primären Radiatio verhalten, weshalb chirurgische Interventionen sinnvoll ergänzt werden können, wenn eine Normalisierung des hGH-Exzesses alleine durch die Operation noch nicht eingetreten ist (Fahlbusch 1979, Giovanelli 1980).

4.7. Wirkungen der Radiotherapie beim Nelson-Syndrom

Der Hypophysentumor beim Nelson-Syndrom wird im allgemeinen als invasiv und aggressiv dargestellt, eine Totalentfernung auf chirurgischem Wege ist deshalb selten möglich (Sheline). Möglicherweise kann aber bereits die Inzidenz des Nelson-Syndroms, die bei ca. 10-15 % der bilateral adrenalectomierten Patienten liegt, durch eine prophylaktische Bestrahlung der Hypophysenregion gesenkt werden (Orth, Liddle 1971, Jennings, Liddle, Orth 1977), doch werden auch Fälle beschrieben, in denen sich Nelson-Tumoren trotz einer hochdosierten prophylaktischen Radiatio nach einer beiderseitigen Adrenalectomie entwickelten (Wild 1973, zit. nach Sheline). Zur Behandlung des Nelson-Syndroms wurde die konventionelle Radiotherapie ohne oder nach einer chirurgischen Intervention eingesetzt. Aufgrund der geringen, in der Literatur vorliegenden Zahlen ist der Wert der Bestrahlung schwierig abzuschätzen. Moore berichtete 1976, daß 6 seiner 7 ausschließlich bestrahlten Patienten sich, bei einem Todesfall, der nicht auf die Grundkrankheit zurückzuführen war, bei einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 9,4 Jahren noch lebten und sich wohl fühlten. Sheline gibt 2 seiner 3 Patienten nach 2 und 5 Jahren als 'klinisch unter Kontrolle' an. Linfoot behandelte 15 Patienten mit Alphastrahlen, 9 wurden primär und 6 postoperativ bestrahlt. Wie wir sah er eine Abnahme der Pigmentation und ein Abfallen der ACTH-Serumspiegel bei allen Patienten, allerdings bildete eine Normalisierung des ACTH-Exzesses die Ausnahme. Ein Patient seiner Serie verstarb an seinem, nach der Alphateichenbestrahlung nach suprasellär wachsenden Tumor, ein weiterer hatte 6 Monate post radiationem entweder eine Radionekrose oder eine Tumorsektion. Eine Zusammenstellung der Ergebnisse der konventionellen Bestrahlungsbehandlung gibt Tabelle 13. Obwohl aufgrund des auch in der Literatur nur mageren Datenmaterials, insbesondere auf dem Gebiet der endokrinologischen

Dokumentation, sind wir, da eine medikamentöse Therapie hier nicht in Frage kommt, doch der Auffassung, daß, zudem weil eine vollständige Tumorresektion hier die Ausnahme bildet, das Standard-Therapieverfahren zur Zeit der Versuch einer chirurgischen Entfernung des Tumors kombiniert mit einer routinemäßigen postoperativen Nachbestrahlung ist.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über die Wirkungen der Radiotherapie bei Hypophysenadenomen an Hand von 75 Patienten aus dem Krankengut der Neurochirurgischen Klinik der Universität München berichtet. Acht der Patienten waren primär bestrahlt worden, 67 hatten eine postoperative Radiotherapie wegen einer incompletten chirurgischen Tumorentfernung oder Invasivität und Progredienz eines Tumorrestes nach einer Operation erhalten. Das Kriterium zur Aufnahme in die vorliegende Serie war der Nachweis eines supra- oder parasellären Hypophysentumors vor der Strahlenbehandlung. Nach der endokrinologischen Klassifikation handelte es sich um 34 hormoninaktive Hypophysenadenome, 23 Prolaktinome, 12 Hypophysenadenome bei Akromegalie, 5 Nelson-Tumoren und einen TSH-produzierenden Tumor. Der Verlauf der Radiotherapie erwies sich als zunächst wenig belastend für die Patienten. Fast in allen Fällen konnte die Bestrahlung, zunächst stationär begonnen, ambulant zu Ende geführt werden. Nennenswerte Komplikationen -transiente ischämische Attacken, Hirnödeme, Cerebrale Anfälle- sahen wir bei 6 Patienten unserer Serie. Alle Weichteilreaktionen (77,4%) erwiesen sich als vorübergehende Störungen.

Eine Normalisierung des Hormonexzesses bei hormonaktiven Hypophysenadenomen sahen wir nur bei zwei Patienten mit Prolaktinomen und damit als Ausnahme. Sowohl bei PRL, hGH, ACTH und TSH-produzierenden Tumoren beobachteten wir fast ausschließlich ein langsames Abfallen des Plasmaspiegels der im Überschuß produzierten Hormone über Monate hinweg. Der Beobachtungszeitraum von im Mittel 2,6 Jahren ist für das Abschätzen der Langzeitwirkung auf den Hormonexzeß, vor allem bei der Akromegalie, jedoch zu kurz, so daß diese Fragestellung im Rahmen einer späteren Arbeit erneut geprüft werden muß. Bei hGH und PRL-produzierenden Tumoren konnte in einer Reihe von Fällen eine Normalisierung des Hormonexzesses durch eine der Radiotherapie folgende Bromocriptinbehandlung erzielt werden.

Sowohl die Analyse der benötigten Substitutionsbehandlung als auch der Ergebnisse der endokrinologischen Stimulations-tests lassen auf eine strahleninduzierte Verschlechterung der Hypophysenfunktion schließen. Einem nur geringen Anstieg der Substitutionsbedürftigkeit mit Hydrocortison (von 55/75 auf 57/75) steht ein deutlich angestiegener Bedarf an Sexualsteroiden (von 27/75 auf 38/75) gegenüber. In unserem Patienten-gut waren aber, durch die Selektion großer Tumoren, diese Funktionen schon vor der Radiotherapie grobenteils eingeschränkt.

Schädigungen der Sehbahn durch die Strahlentherapie fanden wir bei 10% unserer Patienten, wobei wir eine Verschlechterung des Sehvermögens bei unverändertem oder verbessertem computertomographischen Befund als Nebenwirkung der Radiotherapie deuteten.

Eine Reduktion der Tumormasse alleine durch die Radiotherapie haben wir, auch nach Jahren, nur selten und meist bei nicht voroperierten Patienten beobachtet. Die wenigen Fälle mit einer computertomographisch gesicherten Progredienz beweisen, daß, wenn auch die Radiatio das Risiko einer Tumorprogression vermindern oder verzögern mag, sie keinen sicheren Schutz vor einem Weiterwachsen des Hypophysenadenoms bietet.

Eine postoperative Radiotherapie ist heute bei hormoninaktiven Adenomen, Hypophysenadenomen bei Akromegalie und bei Nelson-Tumoren indiziert, wenn nach einer chirurgischen Intervention aufgrund ihrer Lokalisation oder Invasivität nicht vollständig entfernbare Tumorreste verblieben sind, d.h. Tumorreste oder ein persistierender Hormonexzeß nachweisbar sind. Bei Prolaktin und TSH-produzierenden Tumoren sollte eine Radiotherapie dann erfolgen, wenn durch den chirurgischen Eingriff und eine zusätzliche medikamentöse Therapie keine Normalisierung des Hormonexzesses zu erreichen war. Eine primäre Strahlenbehandlung von Hypophysenadenomen ist nur mehr zu rechtfertigen, wenn eine primäre chirurgische Therapie nicht möglich ist. Inwieweit der Nachweis einer erhöhten Mitoserate allein als Indikation zu einer postoperativen Radiatio aufgefaßt werden darf, muß noch offenbleiben.

6.

ABBILDUNGEN UND TABELLEN

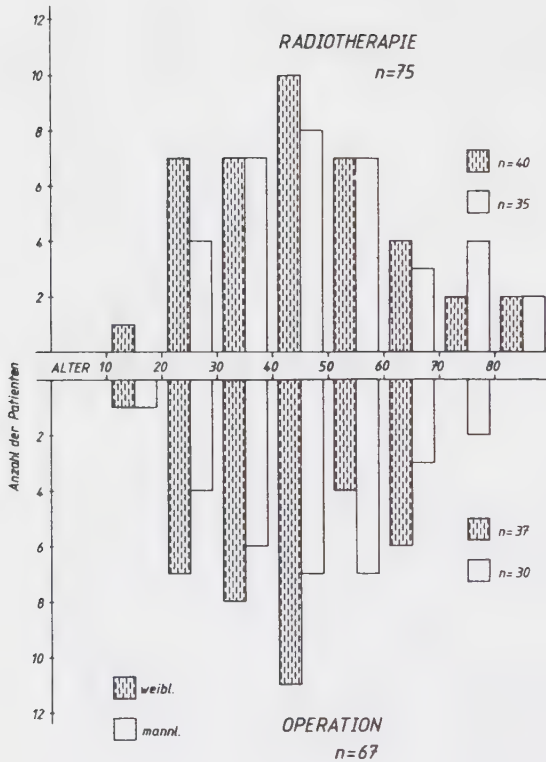


Abbildung 1 : Alters- und Geschlechtsverteilung aller Patienten vor der Radiotherapie und der voroperierten Patienten zum Zeitpunkt der letzten Operation

Sehschärfe LA \ RA	1,0	0,8	0,63	0,5	0,4	0,32	0,25	0,2	0,16	0,1	0,08	0,05	0,02	0	
RA	5/5	5/6	5/8	5/10	5/12	5/15	5/20	5/25	5/30	5/50	1/12	1/20	1/50	0	
1,0	5/5	0	2	4	6	8	10	12	15	17	20	22	25	27	30
0,8	5/6	2	4	8	10	12	15	17	20	22	25	27	30	32	35
0,63	5/8	4	8	15	17	20	22	25	27	30	32	35	37	40	42
0,5	5/10	6	10	17	20	22	25	27	30	32	35	40	42	45	47
0,4	5/12	8	12	20	22	25	30	32	35	37	40	42	47	50	52
0,32	5/15	10	15	22	25	30	35	40	45	47	50	55	57	60	62
0,25	5/20	12	17	25	27	32	40	50	52	55	57	60	65	67	70
0,2	5/25	15	20	27	30	35	45	52	55	57	60	65	70	75	80
0,16	5/30	17	22	30	32	37	47	55	57	60	65	70	75	80	85
0,1	5/50	20	25	32	35	40	50	57	60	65	75	80	85	87	90
0,08	1/12	22	27	35	40	42	55	60	65	70	80	85	90	92	95
0,05	1/20	25	30	37	42	47	57	65	70	75	85	90	98	100	100
0,02	1/50	28	32	40	45	50	60	67	75	80	87	92	100	100	100
0	0	30	35	42	47	52	62	70	80	85	90	95	100	100	100

Abbildung 2 : Korrelation zwischen Sehschärfe und
prozentualem Verlust des Sehvermögens
(modifiziert nach den Empfehlungen
der Deutschen Ophthalmologischen Ge-
sellschaft)

RA LA												
	0	2	4	5	5	5	5	5	5	5	5	0
	2	6	8	8	10	14	18	19	20	25	2	
	4	8	10	12	14	16	20	21	22	27	4	
	5	8	12	14	16	18	22	22	23	28	6	
	5	10	14	16	18	20	22	23	24	29	8	
	5	14	16	18	20	20	24	25	26	31	10	
	5	18	20	22	22	24	26	28	35	40	15	
	5	19	21	22	23	25	28	30	40	45	20	
	5	20	22	23	24	26	35	40	45	48	25	
	5	25	27	28	29	31	40	45	48	50	25	
	0	2	4	6	8	10	15	20	25	25	0	

Abbildung 3 : Korrelation zwischen Gesichtsfelddefekten und dem prozentualen Verlust des Sehvermögens (modifiziert nach Empfehlungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft)

75 Patienten vor der Radiotherapie

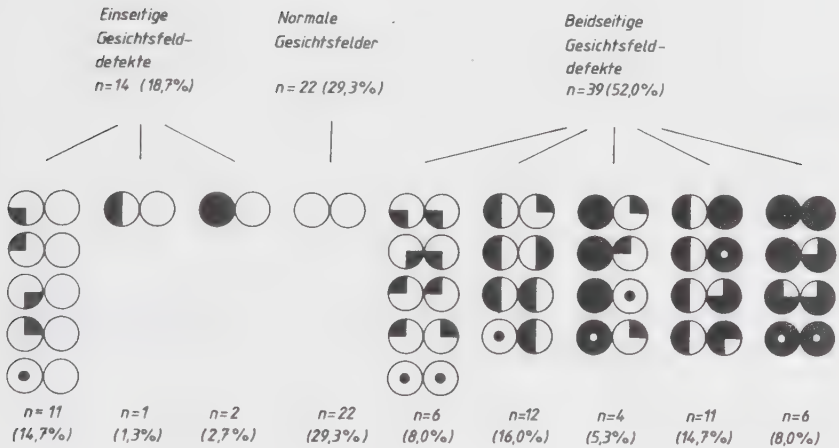


Abbildung 4 : Gesichtsfeldbefunde bei allen 75 Patienten vor der Radiotherapie

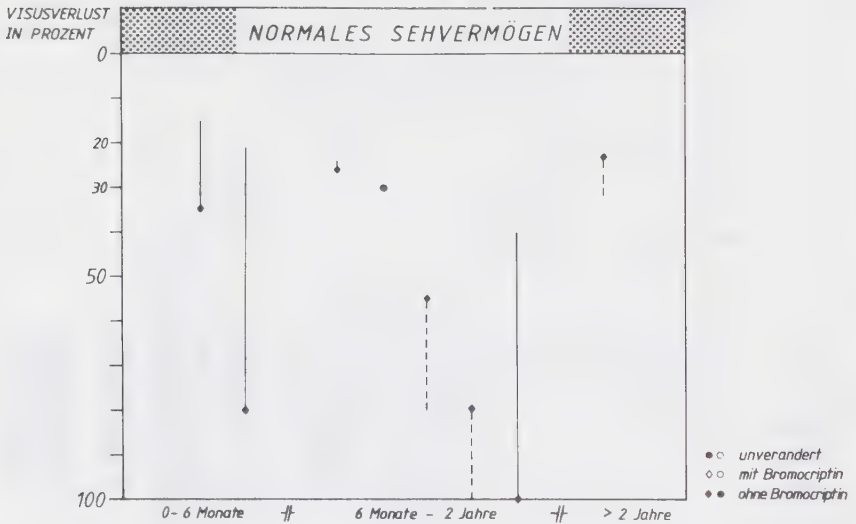


Abbildung 5 : Veränderungen des Sehvermögens durch die Radiotherapie bei 8 primär bestrahlten Patienten. Die Symbole zeigen den Ausgangswert an. Aufsteigende Linien deuten eine Verbesserung, absteigende gestrichelte Linien eine Verschlechterung des Sehvermögens an.

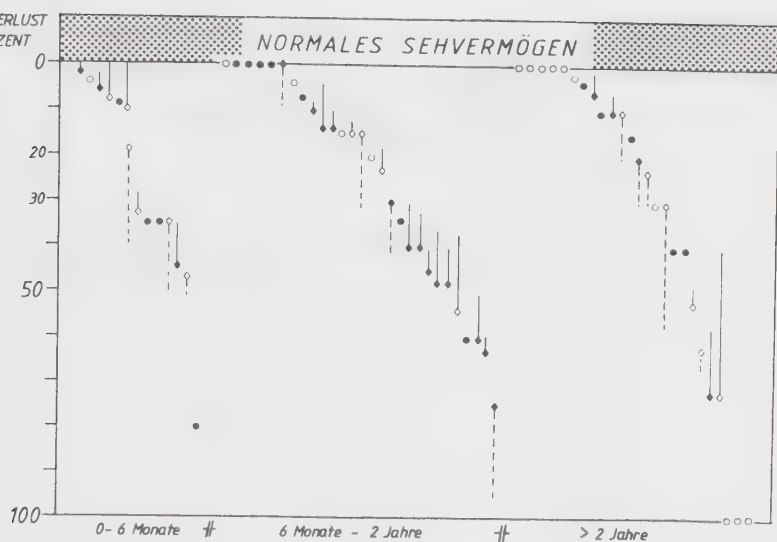


Abbildung 6 : Veränderungen des Sehvermögens durch die Radiotherapie bei 67 voroperierten Patienten. Die Symbole zeigen den prozentualen Verlust des Sehvermögens vor der Bestrahlung an. Aufsteigende Linien deuten eine Verbesserung, absteigende gestrichelte Linien eine Verschlechterung des Sehvermögens an.

K.S. ♂ 30 Jahre - PROLAKTINOM

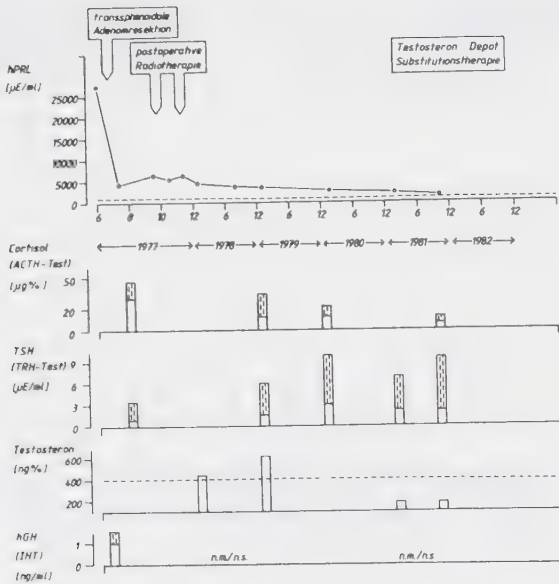


Abbildung 7 : Die Entwicklung eines substitutionsbedürftigen Hypogonadismus bei dem Patienten K.S. nach der Bestrahlungsbehandlung

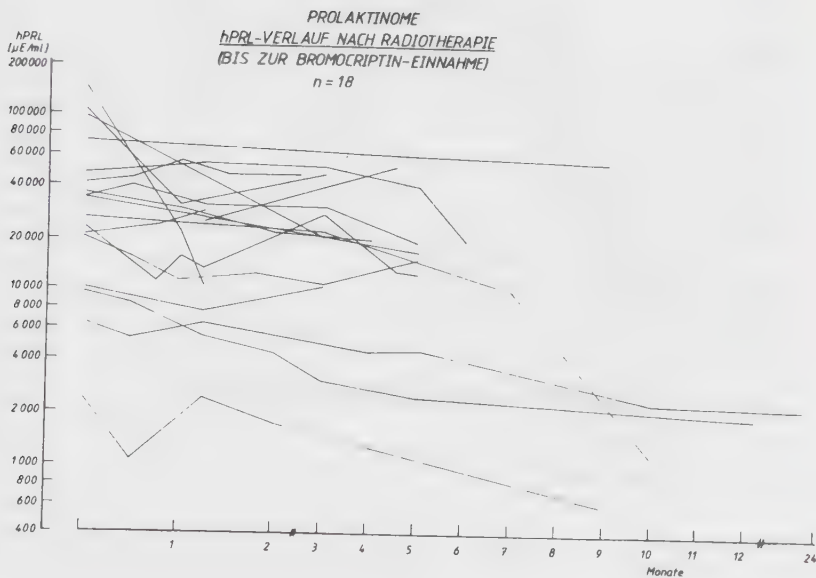


Abbildung 8 : hPRL-Verlauf nach Radiotherapie
bis zur Bromocriptin-Einnahme

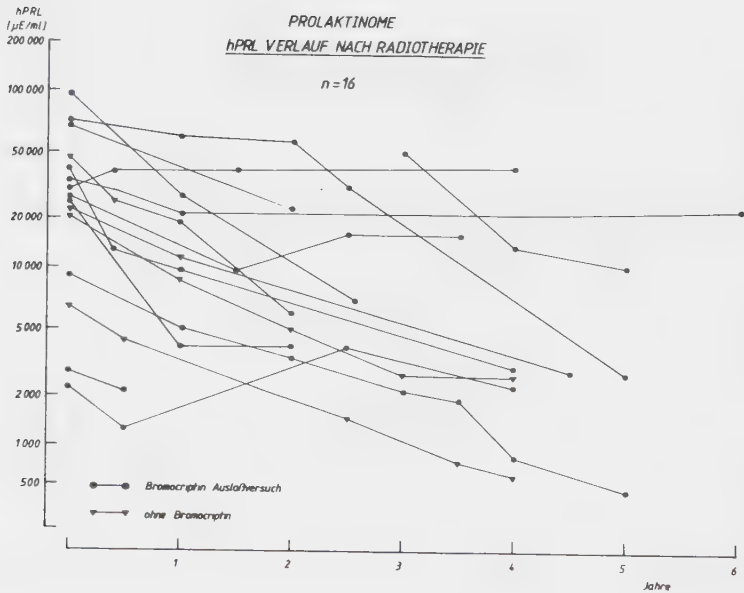


Abbildung 9 : Langfristige Entwicklung der hPRL-Spiegel
in zwei Fällen ohne Bromocriptin-Therapie
und bei 14 Patienten, bei denen zur Ab-
schätzung der Strahlenwirkung auf den
hPRL-Exzeß Bromocriptin-Auslaßversuche
durchgeführt wurden.

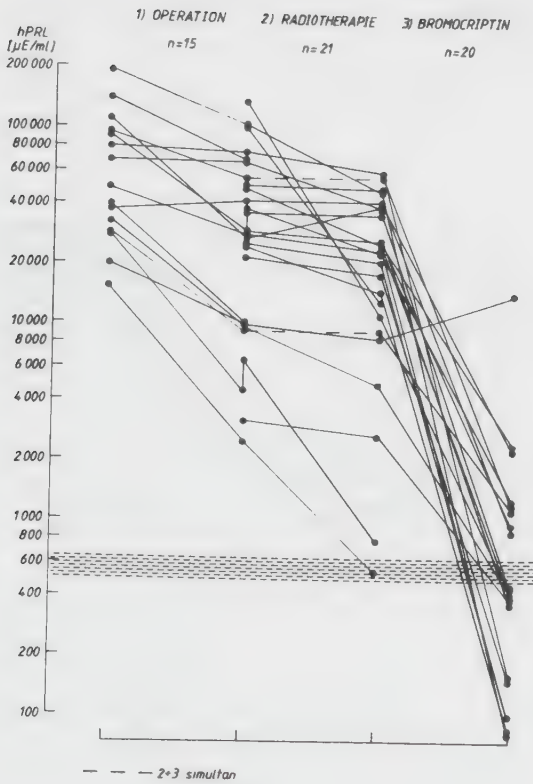


Abbildung 10 : Abfall der Prolaktinspiegel

1) Nach der Operation

2) Nach der Radiotherapie

3) Nach der Bromocriptin-Therapie

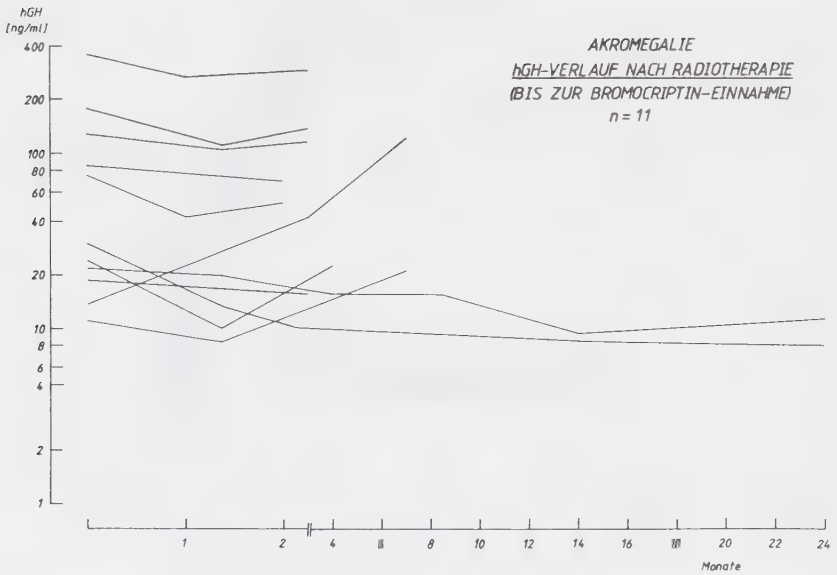


Abbildung 11 : hGH-Verlauf nach der Radiotherapie
bis zur Bromocriptin-Einnahme

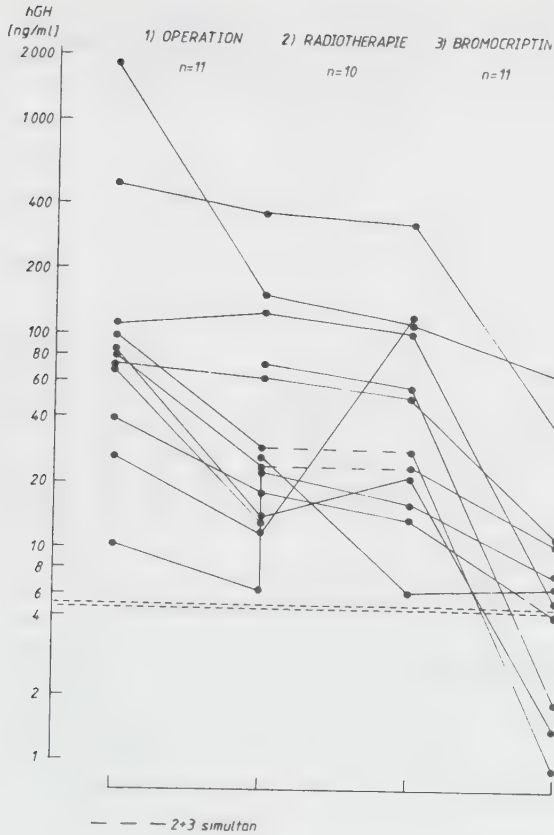


Abbildung 12 : Abfall der Wachstumshormonspiegel
1) Nach der Operation
2) Nach der Radiotherapie
3) Nach der Bromocriptin-Therapie

Tabelle 1 : Histologische Einteilung der
bestrahlten Hypophysenadenome
und Zuordnung zur endokrinologisch funktionellen Klassifikation

	GESAMTZAHL	EOSINOPHIL	BASOPHIL	CHROMOPHOB	MISCHTYP	NICHT DIFFERENZIIERT	KEINE HISTOLOGIE DA KEINE OP	ERHÖHTE WACHSTUMSTENDENZ	REGRESSIVE VERÄNDERUNGEN
HORMONINAKTIVE TUMOREN	34	1	2	7	14	4	5	3	5
AKROMEGALIE	12	3			6	2	1	4	1
PROLAKTINOME	23	2		2	14	4		6	3
NELSON-TUMOREN	5		1	1		3			
TSH-PROD. TUMOR	1					1		1	

Tabelle 2 : Zusammenfassung der klinischen Befunde bei
den 40 Patientinnen vor Beginn der Radio -
therapie

Durchschnittsalter	44,2 Jahre
Amenorrhoe	18/40 = 45%
Primäre Amenorrhoe	3/40 = 7,5%
Sekundäre Amenorrhoe	15/40 = 37,5%
Menopause	13/40 = 32,5%
Z.n. Uterusexstirpation	3/40 = 7,5 %
Normale Menses	9/40 = 22.5%
Galaktorrhoe	6/38 = 15.7%
Kopfschmerzen	17/40 = 42.5%
Vergr. der Akren	7/40 = 17.5%
Hyperpigmentierung	3/40 = 7.5%
Chiasmasyndrom	27/40 = 67.5%
Augenmuskellähmungen	7/40 = 17.5%
Zer. Anfallsleiden	2/40 = 5%
Organ. Psychosyndrom	7/40 = 17.5%
Path. Sellabefund	40/40 = 100%

Tabelle 3 : Zusammenfassung der klinischen Befunde bei
den 35 Patienten vor Beginn der Radio -
therapie

Durchschnittsalter	48,7 Jahre
Libidoverlust	28/35 = 80%
Potenzminderung	30/35 = 85,7%
Galaktorrhoe	3/35 = 8,5%
Kopfschmerzen	11/35 = 31,4%
Vergr. der Akren	4/35 = 11,4%
Hyperpigmentierung	3/35 = 8,5%
Chiasmasyndrom	31/35 = 88,5%
Augenmuskellähmungen	8/35 = 22,8%
Zer. Anfallsleiden	2/35 = 5,7%
Organ. Psychosyndrom	6/35 = 17,1%
Path. Sellabefund	35/35 = 100%

Tabelle 4 : Hormonsubstitution bei 75 Patienten
vor der Radiotherapie und am Ende
des Beobachtungszeitraums

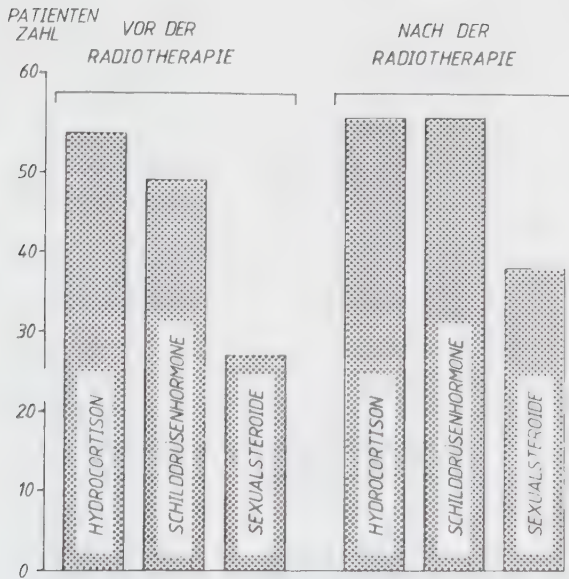


Tabelle 5 : Zusammenfassung der Befunde der endokrino-
logischen Funktionstests vor und nach der
Radiotherapie

40 Patientinnen

	Vor RT	Nach RT
hPRL-Basalspiegel		
erhöht	17/40=42.5%	13/40=32.5%
normal	19/40=47.5%	22/40=55.0%
nicht bestimmt	4/40=10.0%	5/40=12.5%
Gonadotropine (LRH-Test)		
normal	10/40=25.0%	7/40=17.5%
erniedrigt	9/40=22.5%	12/40=30.0%
nicht meßbar	7/40=17.5%	7/40=17.5%
nicht bestimmt	14/40=35.0%	14/40=35.0%
Schilddrüsenhormone		
normal	16/40=40.0%	12/40=30.0%
erniedrigt	24/40=60.0%	28/40=70.0%
TSH (TRH-Test)		
normal	11/40=27.5%	9/40=22.5%
erniedrigt	22/40=55.0%	13/40=32.5%
nicht meßbar	7/40=17.5%	5/40=12.5%
nicht bestimmt	0/40=0%	13/40=32.5%
Cortisol (ACTH-Test)		
normal	8/40=20.0%	7/40=17.5%
erniedrigt	23/40=57.5%	21/40=52.5%
nicht bestimmt	9/40=22.5%	11/40=27.5%
ACTH-Basalspiegel		
erhöht	3/40=7.5%	3/40=7.5%
normal	3/40=7.5%	0/40=0%
nicht bestimmt	34/40=85.0%	37/40=92.5%
hGH-Basalspiegel		
erhöht	8/40=20.0%	6/40=15.0%
normal	10/40=25.0%	6/40=15%
nicht meßbar	8/40=20.0%	6/40=15.0%
nicht bestimmt	14/40=35.0%	22/40=55.0%

Tabelle 6 : Zusammenfassung der Befunde der endokrinologischen Funktionstests vor und nach der Radiotherapie

35 Patienten

	Vor RT	Nach RT
hPRL-Basalspiegel		
erhöht	12/35=34.3%	4 (1*)/35=11.4%
normal	22/35=62.9%	23 (7*)/35=65.7%
nicht bestimmt	1/35=2.9%	8/35=22.9%
Gonadotropine (LRH-Test)		
normal	6/35=17.1%	3/35=8.6%
erniedrigt	17/35=48.6%	7/35=20.0%
nicht meßbar	9/35=25.7%	6/35=17.1%
nicht bestimmt	3/35=8.6%	19/35=54.3%
Schilddrüsenhormone		
normal	8/35=22.9%	7 (1#)/35=20%
erniedrigt	26/35=74.3%	28/35=80%
TSH (TRH-Test)		
normal	7/35=20.0%	3/35=8.6%
erniedrigt	19/35=54.3%	6/35=17.1%
nicht meßbar	9/35=25.7%	15/35=42.9%
nicht bestimmt	0/35=0%	11/35=31.4%
Cortisol (ACTH-Test)		
normal	7/35=20.0%	5/35=14.3%
erniedrigt	22/35=62.9%	18/35=51.4%
nicht bestimmt	6/35=17.1%	12/35=34.3%
ACTH-Basalspiegel		
erhöht	2/35=5.7%	2/35=5.7%
normal	0/35=0%	0/35=0%
nicht bestimmt	33/35=94.3%	33/35=94.3%
hGH-Basalspiegel		
erhöht	4/35=11.4%	2 (1*)/35=5.7%
normal	12/35=34.3%	5 (1*)/35=14.3%
nicht meßbar	7/35=20.0%	3/35=8.6%
nicht bestimmt	12/35=34.3%	24/35=68.6%

Tabelle 7 :

Patienten mit einer Verschlechterung des Sehvermögens nach der Radiotherapie in Korrelation zum computertomographischen Befund

Patient	Diagnose	CT-Tendenz	Vor RT		Nach RT	
V.D.	Inaktives Adenom	cystische Umwandlung				
			0.5	0.5	0.1	0.4
F.S.	Akromegalie	CT unveränd.				
			0.4	0.5	0.0	0.6
M.S.	Inaktives Adenom	Kein CT nach RT				
			0.0	1.0	0.0	0.8
R.M.	Prolaktinom	CT unveränd.				
			1/35	0.3	1/50	0.2
I.B.	Akromegalie	Tumorprogredienz				
			0.7	1/50	0.5	0.0
R.C.	Prolaktinom	CT unveränd.				
			1.0	0.2	0.8	0.2
A.H.	Prolaktinom	Tumorprogredienz				
			0.7	0.7	5/7.5	5/12
J.G.	Prolaktinom	Tumorregression				
			1.0	1.0	1.0	1.0
R.H.	Nelson-Tumor	Tumorprogredienz				
			0.5	0.0	1/50	0.0
H.V.	Inaktives Adenom	CT unveränd.				
			5/20	5/40	5/40	1/7.5

Tabelle 8 : Postoperative Bestrahlungsbehandlung bei 5 Patienten mit Nelson-Tumoren

Name	Geschl.	Alter bei der OP / RT	Adrenalectomie vor	ACTH pg/ml prä / post	CT-Tendenz	Beob.- Zeitr.	Jetziger Status
I.S.	w.	21 / 21	4 J.	4105/ 407	cystische Degeneration	1,6 J.	beschwerde- frei
I.L.	w.	36 45 / 45	16 J.	7200/1154	unverändert	1 J.	beschwerde- frei
M.T.	w.	40 / 41* 42*	8 J.	8320/4200	unverändert	1,3 J.	Hemi- parese
S.M.	w.	13 14 15 / 16	5 J.	- / 850	unverändert	4,5 J.	deutlich behindert
R.H.	m.	46 47 / 47	2 J.	380/ -	Tumor progredienz	1,7 J.	Trotz er- neuter OP verstorben

* Bestrahlungsbehandlung wegen einer Hypernephromoperation unterbrochen

Tab. 9
Strahlenschäden am Chiasma opticum und den Nervi optici
Eine Literaturübersicht

Author	Dosis	Inzidenz einer Strahlenschädigung
Arizistabal (1977)		
Gesamtdosis	$\leq$ 46 Gray	0 / 96
Gesamtdosis	$>$ 46 Gray	4 / 26
Einzelosis	$\leq$ 2.2 Gray	2 / 106
Einzelosis	$>$ 2.2 Gray	2 / 16
Harris u. Levene (1976)		
Einzelosis	$<$ 2.5 Gray	0 / 27
Einzelosis	$\geq$ 2.5 Gray	5 / 28
Kramer (Zit. nach Sheline)		
Akromegalie	50 Gray	3 / 42
"Chromophobe Tu."	45 Gray	0 / 190
Sheline (1981)		
Einzelosis	$\leq$ 2.0 Gray	0 / 180
Einzelosis	2.25 Gray	1 / 1
Atkinson (1979)		
Akromegalie	$\geq$ 45 Gray	4 / 23
Eigene Fälle	50 Gray	7 / 75

Tab. 10

Die Häufigkeit von Rezidiven bei 'chromophoben' Hypophysenadenomen

AUTHOR

BEOBACHTUNGS-
ZEITRAUM (Jahre)

'REZIDIVFREI' - ÜBERLEBENDE IN PROZENT

Nur RT Nur OP OP + RT

Henderson (1939)	5					
Transsphenoidale OP		KA	33		65	
Transcranielle OP		KA	58		87	
Kramer (1968)	5					
Absolute Zahlen		38	KA		75	1
Bereinigte Zahlen		75	KA		83	93
Emmanuel (1966)	4					1
Absolute Zahlen		75	30		93	
Pistenma (1975)	5					
Absolute Zahlen		86	KA		82	
Erlichmann (1979)	5					
	10	87	KA		87	
		87	KA		82	
Sheline (1979)	5	93	38		96	
	10	100	14		86	

RT = Radiotherapie; OP = Operative Therapie; KA = Keine Angaben

Tabelle 11

: Einfluß der Radiotherapie auf den Prolaktinexzeß bei Prolaktinomen
 - Eine Übersicht über die Literatur -

Autorengruppe	Kleinberg (1977) *	Gomez (1977)	Autunes (1977)	Sheline (1981)	Eigene Ergebnisse
Therapie	RT	RT	OP + RT	OP + RT	OP + RT
Patientenzahl	8	8	8	4	23
Mittleres hPRL					
Vor Behandlung	3900	3360	24080	51840	71070
(Streuung)	1220-200000	760-9600	420-72000	2200-200000	1600-197000
Vor RT	KA	KA	KA	KA	42980
Nach RT	1000	1280	3240	3300	25570
hPRL-Abfall in %	74	62	87	93	64
Exzeß normalisiert	KA	KA	2	0	1
Galaktorrhoe					
beseitigt	3/8	2/8	1/3	1/2	0/4
Periode					
restituiert	2/6	4/?	0/3	0/3	0/11
Beobacht.-Zeitr.					
(Monate)	KA	6-57	3-39	1-16	3-48

RT = Radiotherapie; OP = Operation; KA = Keine Angaben; Prolaktinwerte in $\mu\text{E/ml}$

* Zitat nach Sheline (1981)

Tabelle 12 : Einfluß der Radiotherapie auf den Wachstumshormonexzeß bei Akromegalie
- Ein Vergleich -

Autoren	Lawrence et al.		Eastman et al.		Giovannelli et. al		Eigene Ergebnisse
	1977	1979	1979	1980			
Dosis	35 - 65 Gray	40 - 50 Gray	dito	KA			50 Gray
Patientenzahl	12	42	33	24			11
Supra-, bzw. parasellär	KA	41	33	KA			11
GF-Defekte	KA	3	2	KA			1
hGH vor RT							
(ng/ml)	20-332	6-250	6-250	6-5-110			11-380
hGH nach RT							
unter 10ng/ml	75 %	38 %	73 %	81 %	66 %		9 %*
unter 5 ng/ml	58 %	17 %	42 %	69 %	37 %		0 %*
Beobachtungs- zeitraum	1-4 Jahre	2 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	1-6 Jahre		4-24 Monate

RT=Radiotherapie; KA=Keine Angaben; hGH=Wachstumshormon; *=vor Bromocriptin;

Tabelle 13 : Die Therapieergebnisse beim Nelson-Syndrom
- Eine Übersicht über die Literatur -
(modifiziert nach Sheline)

AUTHOR	PATIENTEN- ZAHL	THERAPIE	BEOBACHTUNGS- ZEITRAUM	ERGEBNISSE
Moore et al. (1976)		RT	9,4 Jahre	beschwerdefrei
	5	(28-100 Gy)		6 o.B.
	2	(30-50 Gy)		1 T.a.U.
McKenzie et al. (1965) *		RT	KA	
	2	(48 Gy)		2 o.B.
Nelson et al. (1965)		OP+RT	1 Monat	
	1	(30 Gy)		ACTH normal
		RT	5 Monate	
	2	(30-40 Gy)		ACTH unverändert
Sheline (1981)		RT	6 Monate	
	1	(50 Gy)		Nicht unter Kontrolle
		OP+RT	5 Jahre	
	1	(40 Gy)		Kontrolliert
		OP+RT	2 Jahre	
	1	(50 Gy)		Kontrolliert
Eigene Ergebnisse		OP+RT	2,5 Jahre	
	1	(50 Gy)		T.a.T.
		OP+RT	3 Jahre	
	4	(50 Gy)		beschwerdefrei ACTH erhöht

OP=Operation; RT=Radiotherapie; o.B.=Klinisch beschwerdefrei;
T.a.U.= Tod aus nicht mit dem Tumor zusammenhängender Ursache;
T.a.T.= Tod durch das Tumorleiden bedingt;

* Zitat nach Sheline (1981)

Tab. 14 Hypopituitarismus nach Radiotherapie der Hypophysenregion

Author	Patienten- gruppe	Dosis	SEKUNDÄRER HYPOGONADISMUS	SEKUNDÄRE HYPOTHYREOSE	SEKUNDÄRE NNR-INSUFFIZI
Bestrahlte normale Hypophysen					
Richards (1976) *	Hirntumoren	40 - 52 Gray	1 / ?	1 / ?	1 / ?
Samaan (1977)	Nasopharynx- Tumoren	40 - 85 Gray	4 / 15	3 / 15	4 / 15
Bestrahlte Hypophysenadenome					
Goldfine (1972) *	Akromegalie	40 - 50 Gray	3 / 12	-	-
Eastman (1979)	Akromegalie vor der RT	-	-	4 / 47	3 / 47
	10 Jahre nach der RT	40 - 50 Gray	-	9 / 47	18 / 47
Eigene Pat.	Hypophysen- adenome vor der RT	-	27 / 75	49 / 75	55 / 75
	am Ende des Beobacht.-ZR	50 Gray	38 / 75	57 / 75	57 / 75

* Zitat nach Sheline (1981)

Tabelle 15 : Übersichtstabelle: 40 Patientinnen

Pat.	Alter	Klin. Diagnose	Bestrahlung	Beob.-Zeit
E.B.	45 J.	Hormoninakt.	postop.	31.2 Mo.
I.B.	39 J.	Akromegalie	postop.	10.8 Mo.
K.B.	30 J.	Prolaktinom	postop.	60 Mo.
L.B.	37 J.	Prolaktinom	postop.	36 Mo.
L.B.	59 J.	Hormoninakt.	postop.	36 Mo.
R.C.	32 J.	Prolaktinom	postop.	19.2 Mo.
V.D.	67 J.	Prolaktinom	postop.	42 Mo.
M.F.	43 J.	Hormoninakt.	postop.	72 Mo.
M.F.	28 J.	Akromegalie	postop.	39.6 Mo.
M.G.	81 J.	Hormoninakt.	primär	12 Mo.
M.G.	54 J.	Akromegalie	postop.	18 Mo.
H.G.	28 J.	Prolaktinom	postop.	24 Mo.
M.H.	33 J.	Prolaktinom	postop.	27 Mo.
B.J.	64 J.	Prolaktinom	postop.	45.6 Mo.
F.K.	47 J.	Hormoninakt.	postop.	24 Mo.
R.K.	43 J.	Prolaktinom	postop.	12 Mo.
R.K.	22 J.	Akromegalie	postop.	56.4 Mo.
M.L.	56 J.	Hormoninakt.	postop.	49.2 Mo.
A.L.	29 J.	Prolaktinom	postop.	72 Mo.
A.L.	45 J.	Nelson-Tu.	postop.	13 Mo.
R.M.	42 J.	Prolaktinom	postop.	48 Mo.
S.M.	15 J.	Nelson-Tu.	postop.	54 Mo.
C.N.	32 J.	Hormoninakt.	postop.	24 Mo.
M.O.	42 J.	Hormoninakt.	postop.	40.8 Mo.
E.O.	61 J.	Hormoninakt.	postop.	15.6 Mo.
A.P.	51 J.	Hormoninakt.	primär	72 Mo.
A.P.	33 J.	Hormoninakt.	postop.	24 Mo.
H.R.	50 J.	Hormoninakt.	postop.	57 Mo.
A.R.	60 J.	Prolaktinom	postop.	40.8 Mo.
F.S.	46 J.	Akromegalie	postop.	72 Mo.
A.S.	78 J.	Akromegalie	primär	6 Mo.
A.S.	27 J.	Hormoninakt.	postop.	54 Mo.
H.S.	39 J.	Prolaktinom	postop.	25.2 Mo.
I.S.	21 J.	Nelson-Tu.	postop.	19.2 Mo.
K.S.	49 J.	Hormoninakt.	postop.	42 Mo.
M.S.	65 J.	Hormoninakt.	postop.	12 Mo.
M.S.	53 J.	Akromegalie	postop.	12 Mo.
M.S.	60 J.	Hormoninakt.	postop.	3.6 Mo.
M.T.	40 J.	Nelson-Tu.	postop.	15.6 Mo.
E.Z.	23 J.	Akromegalie	postop.	36 Mo.

Tabelle 16 : Übersichtstabelle: 35 Patienten

Pat.	Alter	Klin. Diagnose	Bestrahlung	Beob.-Zeit
H.B.	52 J.	Prolaktinom	postop.	48 Mo.
A.C.	25 J.	Prolaktinom	postop.	8.4 Mo.
P.D.	20 J.	Akromegalie	postop.	6 Mo.
J.E.	80 J.	Hormoninakt.	primär	21.6 Mo.
M.F.	68 J.	Hormoninakt.	postop.	28.8 Mo.
G.F.	39 J.	Hormoninakt.	postop.	3 Mo.
V.G.	72 J.	Hormoninakt.	postop.	24 Mo.
H.G.	49 J.	Prolaktinom	postop.	27.6 Mo.
A.H.	59 J.	Prolaktinom	postop.	62.4 Mo.
L.H.	51 J.	Hormoninakt.	postop.	24 Mo.
G.H.	53 J.	Hormoninakt.	postop.	16.8 Mo.
W.H.	30 J.	Akromegalie	postop.	31.2 Mo.
R.H.	47 J.	Nelson-Tu.	postop.	20.4 Mo.
J.K.	49 J.	Hormoninakt.	postop.	30 Mo.
K.K.	32 J.	Hormoninakt.	primär	72 Mo.
J.K.	53 J.	Prolaktinom	postop.	48 Mo.
K.O.	32 J.	Prolaktinom	postop.	50.4 Mo.
D.P.	40 J.	Akromegalie	postop.	52.8 Mo.
F.R.	63 J.	Prolaktinom	postop.	48 Mo.
J.R.	54 J.	Prolaktinom	postop.	36 Mo.
P.R.	23 J.	Prolaktinom	postop.	61.2 Mo.
W.R.	43 J.	TSH-prod.-Tu.	postop.	16.8 Mo.
A.R.	23 J.	Hormoninakt.	postop.	30 Mo.
M.S.	78 J.	Hormoninakt.	postop.	24 Mo.
J.S.	46 J.	Akromegalie	postop.	8.4 Mo.
K.S.	30 J.	Prolaktinom	postop.	48 Mo.
J.S.	72 J.	Hormoninakt.	postop.	36 Mo.
H.S.	32 J.	Hormoninakt.	postop.	20.4 Mo.
R.U.	70 J.	Hormoninakt.	primär	12 Mo.
A.V.	47 J.	Hormoninakt.	postop.	6 Mo.
H.V.	63 J.	Hormoninakt.	primär	20.4 Mo.
H.W.	41 J.	Hormoninakt.	postop.	18 Mo.
T.W.	80 J.	Hormoninakt.	primär	25.2 Mo.
G.W.	36 J.	Prolaktinom	postop.	13.2 Mo.
E.Z.	53 J.	Hormoninakt.	postop.	30 Mo.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- ALMQUIST, S., DAHLGREN, S., NATTER, G., SUNDBOM, L.:
Brain necrosis after irradiation of the
hypophysis in Cushing's disease
Acta Radiol. Ther. 2, 179-188 (1964)
- ALOIA, J.F., PETRAK, Z., ELLIS, K., COHN, S.H.:
Body composition and skeletal metabolism
following pituitary irradiation in acro-
megaly
Am. J. Med. 61, 59-63 (1976)
- ALOIA, J.F., ROGINSKY, M.S., ARCHAMBEAU, J.O.:
Pituitary irradiation in acromegaly
Am. J. Med. Sciences 267, 81-87 (1974)
- ARIZISTABAL, S., CALDWELL, W.L., AVILA, J.:
The relationship of time-dose fractionation
factors to complications in the treatment
of pituitary tumours by irradiation
Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 2, 667-673
(1977)
- ATKINSON, A.B., ALLEN, I.V., GORDON, D.S., HADDEN, D.R.,
MAGUIRE, C.J.F., TRIMBLE, E.R., LYONS, A.R.:
Progressive visual failure in acromegaly
following external pituitary irradiation
Clin. Endocrinol. 10, 469-479 (1979)
- AUTUNES, J.L., HOUSEPIAN, E.M., FRANTZ, A.G., HOLUB, D.A.,
HUI, R.M., CARMEL, P.W., QUEST, D.O.:
Prolactin secreting pituitary tumours
Ann. Neurology 2, 148-153 (1977)
- BACKLUND, E.O., RÄHN, T., SARBY, B., DE SCHRYVER, A.,
WENNERSTRAND, J.:
Closed stereotaxic hypophysectomy by means
of Co-60 gamma radiation
Acta radiol. Ther. 11, 545-555 (1972)
- BAGLAN, R.J., MARKS, J.E.:
Soft-tissue reactions following irradiation
of primary brain and pituitary tumours
Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 7, 455-459
(1981)

- BASKIN, D.S., BOGGAN, J.E., WILSON, C.B.:
Transsphenoidal microsurgical removal of
growth-hormone secreting pituitary adenomas
J. Neurosurg. 56, 634-641 (1982)
- BATAINI, J.P., GLINSKI, B.:
Supervoltage irradiation in the management
of pituitary adenomas
In: DEROME, P.J., JEDYNIAK, C.P., PEILLON, F.
Second European Workshop on Pituitary
Adenomas
Asclepios, France 1980
- BECLERE, A.:
The radio-therapeutic treatment of tumours
of the hypophysis, gigantism, and acromegaly
Archives of the Röntgen Ray 10, 142-150 (1909)
- BRENDEL, C.:
Erfolge in der Behandlung von prolaktinpro-
duzierenden Tumoren
Inauguraldissertation Universität München 1978
- BUYS, N.S., KERNS, T.C.:
Irradiation damage to the chiasm
Am. J. Ophthalmol. 44, 483-486 (1957)
- CARLSON, D.H., SPIUKS, H., MARSH, H.:
Cobalt 60 teletherapy of pituitary adenomas
Radiology 98, 655-659 (1971)
- CHANG, C.H., POOL, J.L.:
The radiotherapy of pituitary chromophobe
adenomas
Radiology 89, 1005-1016 (1967)
- CHIODINI, P.G., LIUZZI, A., COZZI, R., VERDE, G.,
OPPIZZI, G., DANABOUZANA, D., SPELTA, B.,
SILVESTRINI, F., BORGHI, G., LUCCARELLI, G.,
RAINER, E., HOROWSKI, R.:
Size reduction of macroprolactinomas by
bromocriptine or lisuride treatment
Int. J. Endocrinol. Metabol. 53, 737-743 (1982)
- COOK, D.M., JORDAN, R.M., KENDALL, J.W., LINFOOT, J.A.:
Rapid appearance of transient secondary
adrenocortical insufficiency after alpha-
particle radiation therapy for Cushing's
disease
J. Clin. Endocrinol. Metab. 43, 295-300 (1976)

- COLBY, M.Y., GAGE, R.P., SVIEN, H.J., KEARNS, T.P.:
Evaluation of results after radiation
treatment of pituitary chromophobe adenomas
producing visual impairment
Radiology 83, 195-201 (1964)
- CORREA, J.N., LAMPE, I.:
The radiation treatment of pituitary adenomas
J. Neurosurg. 19, 626-631 (1962)
- CROMPTON, M.R., LAYTON, D.D.:
Delayed radionecrosis of the brain following
therapeutic x-radiation of the pituitary
Brain 84, 85-101 (1961)
- CUSHING, H.:
Surgical experiences with pituitary disorders
J.A.M.A. 63, 1515-1525 (1914)
- DACOU-VOUTETAKIS, C., HAIDAS, S., ZANNOS-MARIOLEA, L.:
Radiation and pituitary function in children
Lancet 7946(2), 1206-1207 (1975)
- DAWSON, D.M., DINGMAN, J.F.:
Hazards of proton beam irradiation
New Engl. J. Med. 282, 1434 (1970)
- DESAGA, U., LÜDECKE, D., KÜHNE, D.:
Prolactin lowering effect of lisuride and
reduction of tumour size in patients with
prolactinomas
Period. Biologorum im Druck
- EASTMAN, R.C., GORDON, P., ROTH, J.:
Conventional supervoltage irradiation is an
effective treatment for acromegaly
J. Clin. Endocrinol. Metab. 48, 931-940 (1979)
- EHRLICHMANN, C., MEANKIN, J.W., SIMPSON, W.J.:
Review of 154 patients with non-functioning
pituitary tumours
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 5, 1981-1986 (1979)
- EMMANUEL, I.G.:
Historical aspects of radiotherapy, present
treatment technique and results
Clin. Radiology 17, 154-160 (1966)
- Empfehlungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesell-
schaft zur Beurteilung von Schäden des Seh-
vermögens (1978)

FAHLBUSCH, R.:

Surgical failures in prolactinomas
In: Derome, P.J., JEDYNAC, C.P., PEILLON, F.
Second European Workshop on Pituitary
Adenomas
Asclepios, France 1980

FAHLBUSCH, R., GRUMME, T., AULICH, A., WENDE, S.,

STEINHOFF, H., LANKSCH, W., KAZNER, E.:
Suprasellar tumours in the CT scan
In: LANKSCH, W., KAZNER, E. (Hrsg.)
Cranial Computerized Tomography
Springer Verlag, Berlin 1976

FAHLBUSCH, R., MARGUTH, F.:

Concepts in neurosurgical treatment of
pituitary adenomas
In: MARGUTH, F., BROCK, M., KAZNER, E., KLINGER, M.,
SCHMIEDECK, P. (Hrsg.)
Neurovascular Surgery - Specialized Neuro-
surgical Techniques
Springer Verlag, Berlin 1979

FAHLBUSCH, R., MARGUTH, F.:

Mikrochirurgie im Sellabereich
In: REMKY, H. (Hrsg.)
Aktuelle ophthalmologische Probleme
Enke Verlag, Stuttgart 1981

FAHLBUSCH, R., MARGUTH, F.:

Optic nerve compression by pituitary adenomas
In: SAMII, M., JANETTA, P.J. (Hrsg.)
The Cranial Nerves
Springer Verlag, Berlin 1981

FAHLBUSCH, R., MARGUTH, F.:

Tumoren der Hypophyse
In: DIETZ, H., UMBACH, W., WÜLLENWEBER, G. (Hrsg.)
Klinische Neurochirurgie
Thieme Verlag, Stuttgart 1983

FARIA, M.A., TINDALL, G.T.:

Transsphenoidal microsurgery for prolactin-
secreting pituitary adenomas
J. Neurosurg. 56, 33-43 (1982)

FUKAMACHI, A., WAKAO, T., AKAI, J.:

Brain stem necrosis after irradiation of
pituitary adenoma
Surg. Neurol. 18, 343-350 (1982)

- FUKS, Z., GLATSTEIN, E., MARSA, G.W., BAGSHAW, M.,
KAPLAN, H.S.:
Long term effects of external radiation on
the pituitary and thyroid glands
Cancer 37, 1152-1161 (1976)
- GIOVANELLI, M.A., GAINI, S.M., TOMEI, G., MOTTI, E.D.F.,
VILLANI, R.:
Acromegaly: Surgical failures and recurrences
In: DEROME, P.J., JEDYNAC, C.P., PEILLON, F.
Second European Workshop on Pituitary Adenomas
Asclepios, France 1980
- GLICK, S.M.:
Acromegaly and other disorders of growth-
hormone secretion: Combined clinical staff
conference at the National Institutes of
Health
Ann. Int. Med. 66, 760-788 (1976)
- GOLDBERG, M.B., SHELINE, G.E., MALMUD, N.:
Malignant intracranial neoplasms following
radiation therapy for acromegaly
Radiology 80, 465-470 (1963)
- GOMEZ, F., REYES, F.I., FAIMAN, C.:
Nonpuerperal galactorrhea and hyperprolac-
tinaemia
Am. J. Med. 62, 648-660 (1977)
- GORDON, P., ROTH, J.:
The treatment of acromegaly by conventional
pituitary irradiation
In: KOHLER, P.O., ROSS, G.T. (Hrsg.)
Diagnosis and treatment of pituitary tumours
Excerpta Medica/American Elsevier, New York 1973
- GUIOT, G.:
Considerations on the surgical treatment of
pituitary adenomas
In: FAHLBUSCH, R., WERDER, K.V. (Hrsg.)
Treatment of Pituitary Adenomas
Thieme Publishers, Stuttgart 1978
- HARDY, J., MOHR, G.:
Le prolactinome - aspects chirurgicaux
Neurochirurgie 27, Suppl. 1, 41-60 (1981)
- GREENHOUSE, A.H.:
Pituitary sarcoma - a possible consequence of
radiation
J.A.M.A. 190, 269-273 (1964)

- HARRIS, J.R., LEVENE, M.B.:
Visual complications following irradiation for
pituitary adenomas and craniopharyngiomas
Radiology 120, 167-171 (1976)
- HARTER, D.J., CADERAO, J.B., LEAVENS, M.E., YOUNG, S.E.:
Radiotherapy in the management of primary
gliomas involving the intracranial optic
nerves and chiasm
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 4, 681-686 (1978)
- HAYES, T.P., DAVIS, R.A., RAVENTOS, A.:
The treatment of pituitary chromophobe adenomas
Radiology 98, 149-153 (1971)
- HENDERSON, W.R.:
The pituitary adenomata
Br. J. Surg. 26, 811-921 (1939)
- HORRAX, G.:
The surgical and irradiation treatment of
pituitary adenomas
Clin. Neurosurg. 4, 88-105 (1957)
- JEFFERSON, A.:
The treatment of chromophobe pituitary adenomas
by means of transfrontal surgery, radiation
therapy and supportive hormone therapy
In: FAHLBUSCH, R., WERDER, K.V. (Hrsg.)
Treatment of Pituitary Adenomas
Thieme Publishers, Stuttgart 1978
- JENNINGS, A.S., LIDDLE, G.W., ORTH, D.N.:
Results of treating childhood Cushing's disease
with pituitary irradiation
New Engl. J. Med. 297, 957-962 (1977)
- KAZNER, E., FAHLBUSCH, R., LANKSCH, W., ROTHE, R., SCHERER, U.,
STEINHOFF, H., GRUMME, T., LANGE, S., MEESE, W.,
AULICH, A., WENDE, S.:
Computerized tomography in diagnosis and follow-
up examinations of pituitary adenomas
In: FAHLBUSCH, R., WERDER, K.V. (Hrsg.)
Treatment of Pituitary Adenomas
Thieme Publishers, Stuttgart 1978
- KJELLBERG, R.N., KLIMAN, B.:
Lifetime effectiveness - a system of therapy
for pituitary adenomas, emphasizing Bragg Peak
proton hypophysectomy
In: LINFOOT, J.A. (Hrsg.)
Recent advantages in diagnosis and treatment of
pituitary adenomas
Raven Press, New York 1979

- KOZAK, G.P., VAGUNCCI, A.I., LAULER, D.P., THORN, G.W.:
Acromegaly pre- and postpituitary irradiation
Metabolism 15, 290-303 (1966)
- KRAMER, S.:
The value of radiation therapy for pituitary
and paraspituitary tumours
Canad. Med. Assos. J. 99, 1120-1127 (1968)
- LAMBERG, B.A., KIVIHANGAS, V., VARTIAINEN, J., RAITTA, C.,
PELKONEN, R.:
Conventional pituitary irradiation in acromegaly
Acta Endocrinol. 82, 267-281 (1976)
- LAMBERTS, S., DE JONG, F.H., BIRKENHÄGER, J.C.:
Evaluation of a therapeutic regimen in Cushing's
disease
Acta Endocrinol. 86, 146-155 (1977)
- LANDOLT, A.M.:
Hazards of radiotherapy in patients with pituitary
adenomas
In: DEROME, P.J., JEDYNAC, C.P., PEILLON, F.
Second European Workshop on Pituitary Adenomas
Asclepios, France 1980
- LARKINS, R.G., MARTIN, F.:
Hypopituitarism after extracranial irradiation-
evidence for hypothalamic origin
Brit. Med. J. 1, 152-153 (1973)
- LAWRENCE, A.M., PINSKY, S.M., GOLDFINE, I.D.:
Conventional radiation therapy in acromegaly
Arch. Int. Med. 128, 369-377 (1971)
- LAWRENCE, J.H., TOBIAS, C.A., LINFOOT, J.A., BORN, J.L.,
LYMAN, J.T., CHONG, C.Y., MANOUGIAN, E., WEI, W.C.:
Successful treatment of acromegaly: Metabolic
and clinical studies in 145 patients
J. Clin. Endocrinol. 31, 180-198 (1970)
- LAWS, E.R., TRAUTMANN, I.C., HOLLENHORST, R.W.:
Transsphenoidal decompression of the optic
nerve and chiasm. Visual results in 62 patients
J. Neurosurg. 46, 717-722 (1977)
- LINFOOT, J.A.:
Heavy ion therapy: Alpha particle therapy for
pituitary tumours
In: LINFOOT, J.A. (Hrsg.)
Recent advances in the diagnosis and treatment
of pituitary tumours
Raven Press, New York 1979

- MARTINS, A.N., HAYES, G.J., KEMPE, L.G.:
Invasive pituitary adenomas
J. Neurosurg. 22, 268-276 (1965)
- MARTINS, A.N., JOHNSTON, J.S., HENRY, G.M., STOFFEL, T.J.,
DI CHIRO, C.:
Delayed radiation necrosis of the brain
J. Neurosurg. 47, 336-345 (1977)
- MOORE, T.J., DLUHY, R.G., WILLIAMS, G.H., CAIN, J.P.:
Nelson's syndrome: Frequency, prognosis, and
effect of prior pituitary irradiation
Ann. Int. Med. 85, 731-734 (1976)
- NELSON, D.H., MEANKIN, J.W., THORN, G.W.:
ACTH-producing pituitary tumours following
adrenalectomy for Cushing's syndrome
Proc. Roy. Soc. Med. 52, 560-569 (1965)
- PAWOLKA, G.:
Visuelle Aspekte bei Hypophysentumoren
Inauguraldiss. Universität München, im Druck
- PICKARD, C.R., GEIGER, W., FAHLBUSCH, R., SCRIBA, P.C.:
Stimulation der TSH-Sekretion durch TRF bei
hypothalamischen und hypophysären Krankheits-
bildern
Klin. Wochenschrift 50, 42 (1972)
- PISTENMA, D.A., GOFFINET, D.R., BAGSHAW, M.A., HANBERG, J.,
ELTRINGHAM, J.R.:
Treatment of chromophobe adenomas with mega-
voltage irradiation
Cancer 35, 1574-1582 (1975)
- ROTH, J., GORDON, P., BRACE, K.:
Efficacy of conventional pituitary irradiation
in acromegaly
New Engl. J. Med. 282, 1385-1391 (1970)
- RUBINSTEIN, L.J.:
Tumours of the central nervous system
In: Atlas of Tumour Pathology, 2nd series
Armed Forces Institute of Pathology
Washington 1972
- SAMAAN, N.A., BAKDASH, M.M., CADERAO, J.B., CANGIR, A.,
JESSE, R.H., BALLANTYNE, A.J.:
Hypopituitarism after external irradiation-
Evidence for both hypothalamic and pituitary
origin
Ann. Int. Med. 83, 771-777 (1975)

- SCRIBA, P.C., WERDER, K.V.:
Hypothalamus und Hypophyse
In: SIEGENTHALER, W. (Hrsg.)
Klinische Pathophysiologie
Thieme Verlag, Stuttgart 1979
- SHALET, S.M., MACFARLANE, I.A., BEARDWELL, C.G.:
Radiation induced hyperprolactinaemia in a
treated acromegalic
Clin. Endocrinol. 11, 169-171 (1979)
- SHELINE, G.E.:
Conventional radiation therapy in the treatment
of pituitary tumours
In: TINDALL, G.T., COLLINS, W.F. (Hrsg.)
Clinical Management of Pituitary Disorders
Raven Press, New York 1979
- SHELINE, G.E.:
Pituitary tumours - radiation therapy
In: BEARDWELL, C., ROBERTSON, G.L. (Hrsg.)
The Pituitary
Butterworth, London 1981
- SHELINE, G.E.:
Untreated and recurrent chromophobe adenomas
of the pituitary
Am. J. Roentgenology 112, 768-773 (1971)
- SHELINE, G.E., GOLDBERG, M.B., FELDMAN, R.:
Pituitary irradiation for acromegaly
Radiology 76, 70-75 (1961)
- STEFANIS, G.S., CAVANAUGH, H.D., TINDALL, G.T.:
Ophthalmological aspects of pituitary tumours
In: TINDALL, G.T., COLLINS, W.F. (Hrsg.)
Clinical Management of Pituitary Disorders
Raven Press, New York 1979
- SVIEN, H.J., COLBY, M.Y., KEARNS, T.P.:
Comparison of results after surgery and after
irradiation in pituitary chromophobe adenomas
Acta Radiol. Ther. 5, 53-66 (1966)
- SYMON, L., JAKUBOWSKI, J., KAMIYA, K.:
Management of pituitary tumours with involv-
ment of the visual pathways
Zbl. Neurochir. 42, 55-68 (1981)
- WALTZ, T.A., BROWNELL, B.:
Sarcoma: A possible late result of effective
radiation therapy for pituitary adenomas
J. Neurosurg. 24, 901-907 (1966)

- WARA, W.M., RICHARDS, G.E., GRUMBACH, M.M., KAPLAN, S.L.,
SHELINE, G.E., CONTE, F.A.:
Hypopituitarism after irradiation in children
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 2, 549-552 (1977)
- WASS, J.A.H., THORNER, M.O., CHARLESWORTH, M., MOULT, P.J.A.,
DACIE, J.E., JONES, A.E., BESSER, G.M.:
Reduction of pituitary-tumour size in patients
with prolactinomas and acromegaly treated with
bromocriptine with or without radiotherapy
Lancet 2, 66-69 (1979)
- WERDER, K.V.:
Wachstumshormon und Prolaktinsekretion des
Menschen
Urban & Schwarzenberg, München 1975
- WERDER, K.V., CLEMENS, C., KERNER, W., SCRIBA, P.C.:
A hPRL-RIA using antibodies against the "little"
component of serum hPRL
Endocrinology 96, Suppl. 358 (1977)
- WERDER, K.V., EVERSMAHN, T., FAHLBUSCH, R., RJOSK, H.K.:
Medical therapy of prolactinomas
In: MÜLLER, E.E. (Hrsg.)
Neuroactive Drugs in Endocrinology
Elsevier, Amsterdam 1980
- WERDER, K.V., GOTTSMAHN, M., BRENDDEL, C., LANDGRAF, R.,
LIEVEN, H.V., RJOSK, H.K., FAHLBUSCH, R.:
Treatment of prolactinomas: Efficacy of radio-
therapy
Acta Endocrinol. 87(1), Suppl. 215 (1978)
- WILD, W., NICOLIS, G.L., GABRILOVE, J.L.:
Appearance of Nelson's syndrome despite pitui-
tary irradiation prior to bilateral adrenalect-
omy
Mt. Sinai Med. J. 40, 68-71 (1973)
- ZERVAS, N.T.:
Stereotaxic radiofrequency surgery of the normal
and abnormal pituitary gland
New Engl. Med. J. 280, 429-437 (1969)

Herrn Prof. Dr. R. Fahlbusch danke ich für seine Unterstützung in allen Stadien dieser Arbeit und für die Anleitung in der neuroendokrinologischen Arbeitsweise.

Für die Überlassung von Befunden bedanke ich mich bei

Herrn Prof. Dr. H. von Lieven
Radiologische Klinik der Universität München

Herrn Prof. Dr. Stefani
Augenklinik der Universität München

Herrn Prof. Dr. K. von Werder
Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München

Herrn Priv.-Doz. Dr. O.A. Müller
Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München

Herrn Dr. K. Bise
Pathologisches Institut der Universität München

Mein Dank gilt auch Frl. G. Weidl und Frl. U. Klee für die Durchführung der Laborarbeiten und Herrn F. Grundler für seine Hilfe bei der Anfertigung der Abbildungen.

LEBENS LAUF

Name : Michael Buchfelder

Geboren : Am 22. November 1956 als Sohn des
Lehrerehepaars Albert und Elisabeth
Buchfelder in Fridolfing, Ldk. Traunstein

Grundschule : 1963 bis 1967 in Freilassing

Gymnasium : Besuch des mathematisch-naturwissenschaftl.
Zweigs des Karlsgymnasiums Bad Reichenhall
von 1967 bis 1976. Abitur im Mai 1975.

Studium : Beginn des Medizinstudiums im Winterseme-
ster 1976 an der Ludwig-Maximilians-Univer-
sität zu München.
Im Januar 1980 Beginn der Dissertation an
der Neurochirurgischen Klinik im Klinikum
Großhadern.
Im praktischen Jahr hatte ich neben den
Pflichtfächern Innere Medizin (Medizinische
Poliklinik) und Chirurgie (Stadtkrankenhaus
Traunstein) als freies Fach Neurologie und
Neurochirurgie (Institute of Neurological
Sciences Glasgow) gewählt.
Im August 1978 legte ich die ärztliche Vor-
prüfung, im August 1979 den ersten, im
August 1981 den zweiten und im Oktober 1982
den dritten Teil des Staatsexamens ab.

Beruf : Seit 1. Dezember 1982 arbeite ich als
wissenschaftlicher Assistent an der Neuro-
chirurgischen Klinik der Universität Er-
langen-Nürnberg.

